

Mikroemulsionsgele
Strukturuntersuchungen und
galenische Eigenschaften

von
Wolfgang Pohler
aus Bad Hönningen

1983 078

Mikroemulsionsgele Strukturuntersuchungen und galenische Eigenschaften

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Wolfgang Pohler
aus Bad Hönningen

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität
Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.1983

Vorsitzender der

Promotionskommission : Professor Dr. K. Jacobs

Erstberichterstatter : Professor Dr. E. Nürnberg

Zweitberichterstatter : Professor Dr. H. Achenbach

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Juni 1980 bis November 1982 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Meinem sehr verehrten akademischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. Nürnberg, danke ich für die Überlassung des Themas, sein Interesse am Fortgang der Arbeit, seine wertvollen Ratschläge und für viele fruchtbare Diskussionen.

Den Mitarbeitern des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit, insbesondere Herrn Dr. D. Schenk für die Entwicklung bzw. Optimierung von Rechnerprogrammen sowie Herrn W. Müller und Frl. L. Schedl für die Ausführung feinmechanischer und photographischer Arbeiten.

Innerhalb der Universität gilt mein Dank:

Dem Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie für die Benutzung des Chromatogramm-Spektralphotometers;

Herrn Dürr, Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik, und Herrn Dr.-Ing. W. Rienecker, Lehrstuhl für Allgemeine und Theoretische Elektrotechnik, für die Unterstützung mit Rat und Tat bei der Durchführung schwingungsmechanischer Messungen; Herrn Dr. Dr. habil. H.J. Burkhardt für die Anfertigung elektronenmikroskopischer Aufnahmen.

Frau Keilholz sowie den Herren Dr. Mages und Dr. Müller, Fa. Siemens AG, Erlangen, bin ich dankbar für die freundliche Hilfsbereitschaft bei der Durchführung von Röntgen-Niederwinkelmessungen.

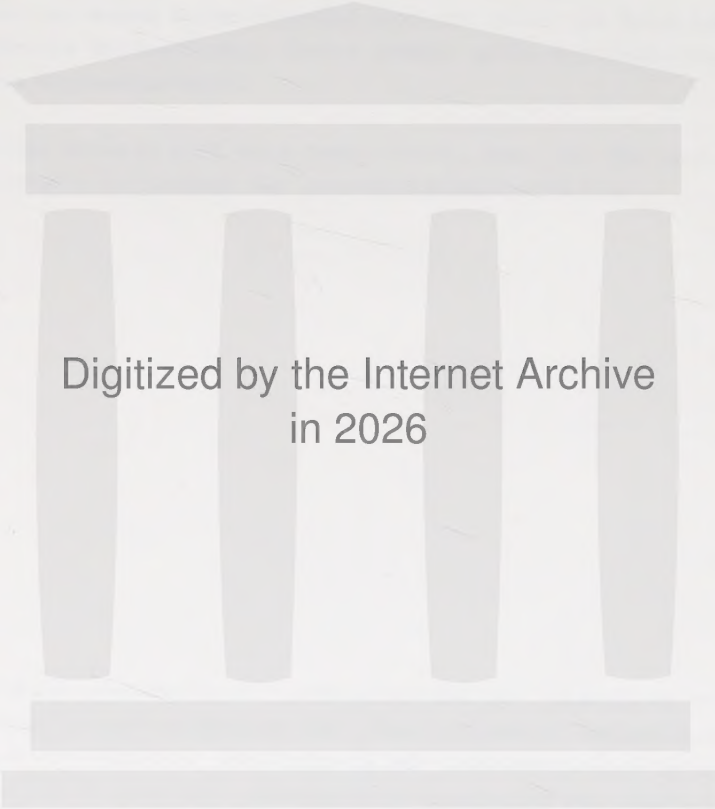
Ferner sei den Firmen E. Merck, Darmstadt, insbesondere Herrn Dr. F. Loebich, Atlas Chemie, Essen, und Henkel, Düsseldorf, für die großzügige Überlassung von Wirk- und Hilfsstoffen gedankt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit durch Bereitstellung von Personalmitteln.

Nicht zuletzt gilt mein Dank Frau K. Gast für die gewissenhafte Erledigung der Schreibmaschinenarbeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären.

Nach dem Gesetz über die Einheiten im Meßwesen vom 2.7.1969, geändert am 6.7.1973, ist die offizielle Einheit für Temperaturangaben Kelvin (K). Zum besseren Verständnis sind im Text die Werte der Celsiusskala in Klammern beigegefügt.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546218_0012

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Allgemeiner Teil	3
2.1.	Theorie der Mikroemulsionen	3
2.2.	Einsatz von Mikroemulsionen in der Praxis	10
2.3.	Mikroemulsionen in der Pharmazie	17
3.	Auswahl des Modellsystems	19
4.	Untersuchungen	23
4.1.	Orientierende rheologische Untersuchungen	23
4.2.	Strukturelle Möglichkeiten in Tensidsystemen	27
4.3.	Orientierende polarisationsmikroskopische Untersuchungen	43
4.4.	Phasendiagramm des Dreikomponentensystems	47
4.4.1.	Vergleichende Untersuchungen der auftretenden Mesophasen	59
4.4.1.1.	Rheologische Untersuchungen	60
4.4.1.2.	Differentialthermoanalytische Untersuchungen	62
4.4.1.3.	Konduktometrische Untersuchungen	67
4.4.1.4.	Röntgendiffraktometrische Untersuchungen	73
5.	Das isotrope Gel (Mikroemulsionsgel)	77
5.1.	Untersuchungen zum Gelcharakter	77
5.1.1.	Rheologische Untersuchungen	78
5.1.2.	Refraktometrische Untersuchungen	82
5.1.3.	Elektronenmikroskopische Untersuchungen	84

5.1.4.	Schwingungsmechanische Untersuchungen	90
5.1.5.	Untersuchungen über die Bindungskräfte der Gelstruktur	100
5.2.	Auswirkungen von Rezepturvariationen	105
5.2.1.	Einfluß der Kohlenwasserstoffkomponente auf die Konsistenz	105
5.2.2.	Einfluß von Hilfsstoffzusätzen	109
5.2.2.1.	Kompensation durch Tensidvariation (HLB)	113
5.3.	Diskussion und Strukturvorschlag	121
6.	Pharmazeutisch-technologisch relevante Eigenschaften	125
6.1.	Inkorporierung von Wirkstoffen	125
6.2.	Wirkstofffreisetzung	128
6.2.1.	In-vitro-Freisetzung eines wasserlösli- chen Modellarzneistoffs	131
6.2.2.	In-vitro-Freisetzung eines wasserschwer- löslichen Modellarzneistoffs	139
6.3.	Stabilitätsuntersuchungen	149
6.3.1.	Stabilität der Grundlage	150
6.3.2.	Stabilität inkorporierter Wirkstoffe	154
7.	Mikrobiologische Untersuchungen	157
7.1.	Orientierende Versuche	157
7.1.1.	Visuelle Prüfung auf mikrobiellen Befall	159
7.1.2.	Prüfung nach Zusatz von Hilfsstoffen als potentielle Konservierungsmittel	160
7.1.2.1.	Substitution von Glycerol durch Diöle	160
7.1.2.2.	Zusatz von Komponenten aetherischer Öle	162
7.1.3.	Prüfung von Geruchs- und Geschmacksstof- fen auf ihre antimikrobielle Wirkung in der Dampfphase	164
7.2.	Konservierungsbelastungstest	166

7.2.1.	Zusatz von 10 % 1.2-Propandiol	166
7.2.2.	Zusatz von 15 % 1.2-Propandiol	170
7.3.	Einfluß des Tensids auf das Keimwachstum	173
7.3.1.	Keimwachstum ohne Nährmediumzugabe	174
7.3.2.	Keimwachstum mit Nährmediumzugabe	174
7.3.3.	Einfluß von Tensid-Verunreinigungsprodukten	176
7.3.3.1.	Reinigung mittels Dialyse	177
7.3.3.2.	Reinigung mittels Säulenchromatographie	177
7.4.	Einfluß des osmotischen Druckes auf das Keimwachstum	178
7.4.1.	Bestimmung des osmotischen Wertes	178
7.4.2.	Keimwachstum in Glycerol- bzw. Glycerol- Sorbitol-Lösungen	180
7.5.	Zusammenfassung der mikrobiologischen Un- tersuchungsergebnisse	183
8.	Anhang	184
8.1.	Spezielle Methoden zur Strukturuntersu- chung flüssigkristalliner Tensidsysteme	184
8.1.1.	Dreiphasendiagramm	184
8.1.2.	Röntgenstrukturanalyse	187
8.1.3.	Polarisationsmikroskopie	189
8.2.	Verwendete Geräte	193
8.2.1.	Rheologie und Konsistenzmessung	193
8.2.2.	Polarisationsmikroskopie	194
8.2.3.	Differentialthermoanalyse	194
8.2.4.	Konduktometrie	195
8.2.5.	Elektronenmikroskopie	195
8.2.6.	Schwingungsmechanische Untersuchungen	195
8.2.7.	Röntgendiffraktometrie	196
8.2.8.	Refraktometrie	197
8.2.9.	Agar-Diffusionstest	197
8.3.	Verwendete Materialien	198

9.	Zusammenfassung	199
	Literaturverzeichnis	202
	Lebenslauf	215

1. Einleitung und Problemstellung

M i k r o e m u l s i o n e n sind optisch isotrope, transparente, thermodynamisch stabile Dispersionen, die in der Literatur entweder als flüssige Zubereitungen (1,2,3) oder Gele (4,5,6) beschrieben werden.

Es handelt sich um disperse Systeme aus Wasser und unpolarem Öl, die durch ein Tensid in Kombination mit einem mittelkettigen Alkohol als sog. Cotensid stabilisiert sind und deren Teilchengröße im kolloidalen Bereich liegt.

Es besteht noch keine einheitliche Auffassung darüber, ob es sich um Ein- oder Zweiphasensysteme handelt, nicht zuletzt deshalb, weil die Teilchenabmessungen eine Mittelstellung zwischen den klassischen Emulsionen und den mikzellaren Lösungen einnehmen (7). Die Bezeichnung ist unglücklich gewählt und hat zu Kontroversen geführt; darauf soll an anderer Stelle näher eingegangen werden.

Nach FRIBERG und Mitarbeitern (8) bilden sich Mikroemulsionen, wenn die Tröpfchengröße der dispersen Phase vom Mikro- in den Nanometerbereich abnimmt und dadurch ein transparentes Aussehen resultiert.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind die viskoelastischen Gelsysteme unter den Mikroemulsionen, für die man auch die Bezeichnungen Mikroemulsionsgele, transparente Emulsionsgele und ringing oder swinging gels findet. Über ihre Struktur, d.h. ihren kolloidchemischen Aufbau ist wenig bekannt (9), so daß ihre systematische Einordnung nicht unumstritten ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zunächst, durch Erstellung eines Dreiphasendiagramms eine einfache Modellrezeptur zu entwickeln und sie mit Hilfe physikalisch-

chemischer Untersuchungsmethoden zu beschreiben. Durch den Vergleich mit bekannten Systemen, die in diesem Dreikomponentensystem bei unterschiedlichen Mischungsverhältnissen auftreten, sollte versucht werden, einen exemplarischen Einblick in die Zustandsform der Mikroemulsionsgele zu erhalten. Weiterhin waren galenisch relevante Prüfungen im Hinblick auf die Eignung für eine dermatologische Anwendung notwendig. Hier standen Fragen der Stabilität von Grundlage und Wirkstoffen sowie die Wirkstofffreisetzung im Vordergrund.

Einen besonderen Schwerpunkt bildeten mikrobiologische Untersuchungen. Man strebt heute bekanntlich eine generelle Beschränkung der Keimzahlen auch nicht obligatorisch steriler Arzneiformen an (10). Dieses Ziel ist in der Regel durch sorgfältige Überprüfung der Rohstoffe und Einhaltung ausreichender Produktionshygiene zu erreichen. Um die Aufrechterhaltung eines günstigen mikrobiologischen Status zu gewährleisten, ist der Zusatz von Konservierungsmitteln meist unverzichtbar. Leider zeigen immer mehr der dazu eingesetzten Stoffe allergisierende Eigenschaften, so daß die Zahl der zur Verfügung stehenden Verbindungen ständig kleiner wird (11). Angesichts der gegenüber bisher üblichen streichfähigen Dermatiten qualitativen und quantitativen Unterschiede der Mikroemulsionsgele, war die Gefährdung dieser Zubereitungen durch mikrobiellen Befall näher zu untersuchen. Es sollte auch geprüft werden, ob bisher nicht speziell zur Konservierung genutzte, gebräuchliche galenische Hilfsstoffe eine ausreichende keimreduzierende Wirkung in solchen Grundlagen aufweisen.

2. Allgemeiner Teil

Mikroemulsionen wurden erstmals 1943 von SCHULMAN (12) als spezielle kolloidale Dispersionen beschrieben, für die 1958 der Begriff Mikroemulsionen geprägt wurde (13). Es handelte sich dabei um flüssige, optisch isotrope, transparente, thermodynamisch stabile Systeme. Sie besaßen idealviskoses Fließverhalten und waren in der Regel aus unpolarem Öl, Wasser, ionischem Tensid sowie einem sog. Cotensid zusammengesetzt. Ihre Teilchengröße lag im submikroskopischen Bereich von 10 - 80 nm.

2.1. Theorie der Mikroemulsionen

Die kleine Teilchengröße, die spontane Bildung und die thermodynamische Stabilität der Systeme boten Anreiz für eine Reihe wissenschaftlicher Untersuchungen und Theorien, wovon die wichtigsten hier kurz referiert werden sollen:

SCHULMAN und Mitarbeiter (13) fanden heraus, daß Mikroemulsionen homogene Dispersionen sphärischer Tröpfchen (W/O oder O/W) darstellen. Ob W/O- oder O/W-Systeme entstanden, war nur von der Kettenlänge des als Cotensid verwendeten aliphatischen Alkohols abhängig. Beim Einsatz von Alkoholen mit maximal 8 Kohlenstoffatomen stellte das Wasser die kohärente Phase dar, bei solchen mit einer größeren Anzahl von C-Atomen hingegen das Öl. Durch Röntgenbeugung, Lichtstreuung und Ultrazentrifugation wurden Tröpfchendurchmesser von 10 - 80 nm gemessen. Man nimmt an, daß die Tröpfchen von einem gemischten, monomolekularen Film (mixed film) aus Tensid und Alkohol (Cotensid) umgeben sind (14). Es stellte sich die Frage, weshalb mit Seifen als allei-

nigen Emulgatoren keine Mikroemulsionen herstellbar sind. In diesem Zusammenhang wurden Alkaliseifen, welche gewöhnlich in Form lamellarer Phasen vorliegen, röntgendiffraktometrisch untersucht. Dabei konnte beobachtet werden, daß die Schichten nach Zugabe unpolarer Öle nur unwesentlich (ca. 10 %) quellen. Derartige Anordnungen stellen also sehr hoch geordnete Bereiche, sog. solid condensed films, dar. Die Moleküle des Seifenfilms befinden sich nicht im wirklich flüssigen Zustand, wie er in sog. liquid condensed films vorliegt. SCHULMAN et al. (13) folgerten daraus, daß solche Filme nicht zu einer ausreichenden Krümmung befähigt sind, wie es für die extrem kleinen, sphärischen Tröpfchen (10 - 80 nm) in Mikroemulsionen notwendig wäre. Eine "Verflüssigung" des Seifenfilms durch Störung seines hohen Ordnungsgrades wurde daher als Voraussetzung für derartige Tröpfchengrößen postuliert und als Mechanismus die Beteiligung weiterer Stoffe am Grenzflächenfilm (mixed film theory) vorgeschlagen (13,15). In der Regel sind dafür mittelkettige Alkohole (cosurfactants) mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen geeignet, die in den Seifenfilm penetrieren und diesen in den flüssigen bzw. flüssig-kristallinen Zustand versetzen. Dabei werden die Anziehungskräfte der Seifenmoleküle geschwächt, so daß die Teilchen unter Ausbildung weniger stark verdichteter Grenzflächenfilme fast unbegrenzt quellen können. Diese Vorstellungen können gemäß Abbildung 1 schematisch dargestellt werden.

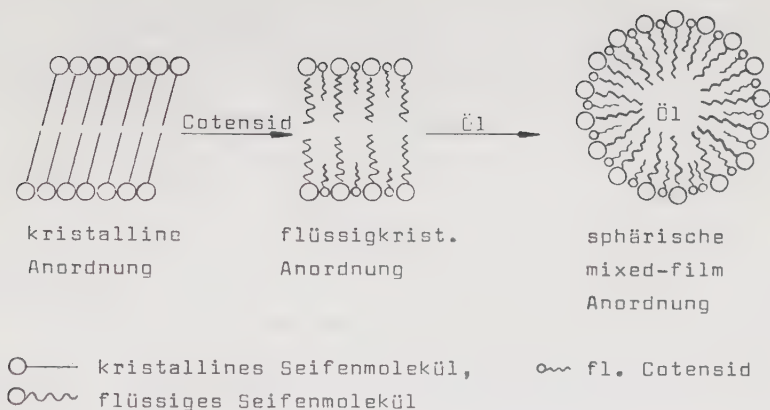


Abb. 1 Störung des Ordnungszustandes lamellarer Seifenphasen durch einen mittelkettigen Alkohol (schematische Darstellung).

Die Gewinnung von Mikroemulsionen ist stets an die Verringerung eines bestehenden Ordnungszustandes von Tensiden gebunden. Diese Voraussetzung kann auch durch die Nutzung hoher Temperaturen oder eines ionischen Tensids mit großem Gegenion, z.B. Ethanolaminoleat, das zu einer asymmetrischen Molekülanordnung führt, erfüllt werden. Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung eines weniger stark verdichteten Films ist die Beteiligung eines aus der Ölphase stammenden Kohlenwasserstoffs am Aufbau des Grenzflächenfilms. Dies tritt ein, wenn die Assoziation mit mindestens einer Komponente des "Grenzflächenkomplexes" und dem Kohlenwasserstoff stark genug ist. Das Assoziat schafft genügend Asymetrie und damit Unordnung. Es liegt auf der Hand, daß dabei Tensid und Ölkomponente sorgfältig aufeinander abgestimmt sein müssen. Nach "Verflüssigung" des Seifenfilms wird eine Krümmung durch die auf beiden Seiten unterschiedliche Grenzflächen-

spannung möglich. Schulman postulierte, daß eine solche Krümmung stets spontan auftritt, wenn auch unpolares Öl in den bestehenden Mischfilm penetrieren kann. Dann wird eine Quellung der Teilchen durch Ölaufnahme möglich, weshalb sie auch als gequollene Mischmizellen bezeichnet werden.

Bedeutung der Grenzflächenspannung

Damit war jedoch die Bildung so kleiner Teilchen und ihre spontane Entstehung nicht befriedigend erklärt. BOWCOTT und SCHULMAN (16) stellten die Theorie auf, daß durch Interaktionen, d.h. intermolekulare Kräfte, der am Aufbau des Grenzflächenfilms beteiligten Moleküle, nämlich Seife, Alkohol und Kohlenwasserstoff, die Grenzflächenspannung auf Null reduziert wird. PRINCE (17) ging noch über diese Vorstellungen hinaus und postulierte das Auftreten einer metastabilen, negativen Grenzflächenspannung als Ursache für die spontane Bildung kleiner Mikroemulsionströpfchen sowie ihrer thermodynamischen Stabilität. Er erklärte dies damit, daß in flüssigen Grenzflächenfilmen ein zweidimensionaler Spreitdruck durch laterale Abstoßung der Moleküle entsteht, welcher der Grenzflächenspannung entgegenwirkt. Die Verhältnisse sind in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

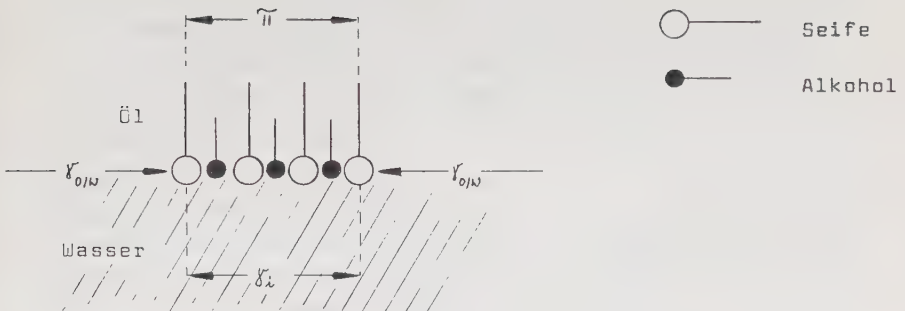


Abb. 2 Schematische Darstellung eines Mischfilms aus Seife und C_5 - C_8 -Alkohol an der Grenzfläche Öl/Wasser.

Übersteigt der Spreitdruck π die Grenzflächenspannung $\gamma_{O/W}$, die ohne Tensidzusatz zwischen Öl und Wasser herrscht, kommt es zu einer negativen Grenzflächenspannung γ_i nach der Gleichung:

$$\gamma_i = \gamma_{O/W} - \pi$$

In diesem Fall brechen die Öltröpfchen spontan auf, wobei mehrere kleinere Tröpfchen entstehen. Dieser Prozeß kommt zum Stillstand, wenn $\gamma_i = 0$ und damit ein thermodynamisch stabiler Gleichgewichtszustand erreicht ist.

Emulsion oder Einphasensystem

All diesen Theorien ist gemeinsam, daß sie die Bildung und Stabilität von Mikroemulsionen auf die freie Grenzflächenenergie zurückführen. In den letzten Jahren wurde jedoch Kritik laut, daß dabei andere wichtige Stabilitätsfaktoren

außer Acht gelassen wurden. FRIBERG (18) vertritt daher die Ansicht, daß nunmehr Fortschritte nicht so sehr durch theoretische Erörterungen zu erwarten seien, sondern durch statistisch-mechanische Untersuchungen, welche Berechnungen "ab initio" erlauben.

Bis zum Vorliegen derartiger Ergebnisse hält er es für nützlich, Mikroemulsionen mit den Eigenschaften ihrer Komponenten empirisch zu vergleichen. Durch Erstellung und Interpretation von Mehrphasendiagrammen kommt er zu dem Schluß, daß diese Systeme den mizellaren Lösungen zuzurechnen sind.

FÜHRER (19) schließt sich dieser Zuordnung an, indem er Mikroemulsionen als Einphasensysteme bezeichnet. Damit wird auch die thermodynamische Stabilität dieser Systeme erklärt (20):

Nach der GIBBSschen Definition ist unter einer Phase die Gesamtheit aller Volumenelemente eines Systems zu verstehen, die in sich homogen sind und untereinander den gleichen Aufbau haben. Dies gilt jedoch mit der Einschränkung, daß man nur dann von einer Phase sprechen kann, wenn die Zahl der Bausteine, die sich im Phaseninnern befinden, unverhältnismäßig groß gegenüber der Zahl der Bausteine der Grenzfläche ist. Stellt man sich z.B. vor, daß die Tröpfchen einer Emulsion kleiner und kleiner werden, so wird die Zahl der Moleküle im Innern des Tropfens ebenfalls kleiner, bis schließlich alle Moleküle, die an der Ausbildung eines Partikels beteiligt sind, mit dem umgebenden Medium in Berührung stehen. Im Extremfall kommt es zur Ausbildung der bekannten Tensid-Kugelmizellen. Ein solches System ist eindeutig ein Einphasensystem und wird auch folgerichtig als "mizellare Lösung" bezeichnet.

Zwischen der einfachen mizellaren Lösung und der Emulsion gibt es Systeme, bei denen in die Mizellen Moleküle eingebaut werden, die in dem umgebenden Lösungsmittel nur sehr geringe oder praktisch keine Löslichkeit besitzen. Bei die-

sen sog. Solubilisaten oder Mischmizellen beteiligen sich die Moleküle der solubilisierten Substanz am Aufbau der Mizelle. Die Gesamtzahl der Moleküle, die ein solches Assoziat bilden, ist indessen verhältnismäßig gering, so daß auch Solubilisate Einphasensysteme, d.h. Lösungen, darstellen.

Mizellare Lösungen entstehen im Gegensatz zu Emulsionen spontan, d.h. praktisch ohne Energiezufuhr. Während Solubilisate thermodynamisch stabile Systeme darstellen, sind Emulsionen als disperse Zweiphasensysteme aufgrund ihrer Grenzflächenenergie thermodynamisch instabil. Mit zunehmender Dispergierung wächst bei Emulsionen die Phasengrenzfläche und damit die Grenzflächenenergie, also das Produkt aus Grenzflächenspannung und Größe der Grenzfläche. Demzufolge müßte man annehmen, daß bei den sehr kleinen Partikeln, wie sie Mizellen darstellen, extrem hohe Werte der Grenzflächenenergie resultieren, so daß diese Systeme eigentlich noch instabiler als normale Emulsionen sein müßten. Bezeichnet man aber, der Definition von GIBBS folgend, mizellare Lösungen als Einphasensysteme, so kann nicht mehr von einer Phasengrenzfläche gesprochen werden. Existiert keine Phasengrenzfläche, so kann das System auch keine Grenzflächenenergie beinhalten. In diesen kleinen Größenordnungsbereichen verschwinden in der Tat alle Grenzflächenphänomene, so daß es zutreffend ist, bei hochdispersen Verteilungszuständen von Einphasensystemen zu sprechen.

Systeme mit höheren Tensidkonzentrationen zeigen jedoch, daß bei extremer Grenzflächenspannungserniedrigung durchaus gleitende Übergänge vom Ein- zum Zweiphasensystem auftreten, bei denen eine exakte Zuordnung nicht mehr möglich ist.

2.2. Einsatz von Mikroemulsionen in der Praxis

Die Bezeichnung "Mikroemulsion" gehört zu denjenigen Begriffen, die nicht von jedermann gleichermaßen verstanden werden. Hier liegt ein Paradebeispiel für die von FÜHRER (20) beklagte Begriffsverwirrung auf dem Gebiet der Dermatika vor:

"Wohl kaum eine andere Gruppe von Zubereitungen sieht sich vor einer ähnlich babylonischen Sprachverwirrung der Begriffe wie gerade die Externa. Die Gründe hierfür sind mannigfaltig. Unterschiedliche Vorstellungen hypothetischer Art über den jeweiligen kolloiden Zustand der Zubereitungen, verschiedene historische Begriffsentwicklungen in unterschiedlichen Disziplinen oder auch verschiedenen Ländern, aber auch ganz einfach rein willkürlich verschiedene Definitionen der einzelnen Autoren sowie Begriffsschöpfungen und bewußte Falschanwendung von Begriffen aus werbetechnischen Gründen sind in diesem Zusammenhang zu nennen."

Schon der Ausdruck "Mikroemulsion" scheint unglücklich gewählt und hat zu Kontroversen geführt, weil er den Eindruck einer Zuordnung dieser Systeme zu gewöhnlichen Emulsionen (Makro-Emulsionen) erweckt (21). Während Makroemulsionen jedoch weiße heterogene Systeme darstellen, die durch ihre Neigung zur Phasentrennung charakterisiert sind, erweisen sich Mikroemulsionen als thermodynamisch stabil.

Eine eindeutige systematische Abgrenzung gegen benachbarte Systeme, nämlich Solubilisate und Emulsionen, ist oft schwierig. Dies und bereits angeführte Gründe haben dazu geführt, daß die unterschiedlichsten Produkte als Mikroemulsionen bezeichnet werden.

Mikroemulsionen im SCHULMAN schen Sinne sind flüssige Dispersionen aus unpolarem Öl und Wasser mit Teilchengrößen im kolloidalen Bereich von 10 - 80 nm. Sie werden mit einer Kombination von ionischem Tensid mit hydrophobem Coten-sid, gewöhnlich einem Alkohol mittlerer Kettenlänge, stabilisiert. Da ihre Teilchengröße kleiner als ein Viertel der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes ist, sind diese Systeme, trotz Verwendung von Komponenten mit unterschiedlichen Brechungsindices, transparent. Ihre Bildung erfolgt beim Vermischen der Bestandteile spontan. Sie sind thermodynamisch stabil.

Anwendung

Besonders im angelsächsischen Sprachraum wird der Begriff Mikroemulsion auf kommerzielle Produkte angewendet, die aetherische Öle in solubilisierter Form enthalten, z.B. Mundwässer, Rasierwässer, Desodorantien etc.. Andererseits werden aber auch Produkte, die nicht transparent sind und deren disperse Phase eine Teilchengröße von 0,1 - 1 μm aufweist, als Mikroemulsionen bezeichnet. Als Beispiel sind hier die opaleszierenden Carnaubawachs-Selbstglanzpolituren zur Leder-, Möbel- und Fußbodenpflege zu nennen, die sich von gewöhnlichen Emulsionen durch erhöhte Stabilität unterscheiden. Die geringe Teilchengröße bewirkt eine gute Filmbildung, so daß ein Nachpolieren zur Glanzerzeugung überflüssig ist. Ein solches Produkt wurde erstmals 1928 von G. RODAWALD in St. Louis, USA, entwickelt und häufig als erste Mikroemulsion bezeichnet (22). Später ist eine weite Anwendung solcher Produkte als Bohr- und Schneideöle in der metallverarbeitenden Branche sowie feiner Dispersionen in der Lackindustrie zu vermerken.

Als letzte große Gruppe, für die man besonders im deutsch-

sprachigen Raum die Bezeichnung Mikroemulsion findet, sind transparente, viskoelastische Gele zu nennen, die - wie die SCHULMAN'schen Mikroemulsionen - optisch isotrop sowie thermodynamisch stabil sind und ebenfalls aus unpolarem Öl, Wasser und Tensid in Kombination mit einem Cotensid bestehen (23,24,25, 6). Sie finden bisher vorwiegend im kosmetischen Bereich Verwendung und werden aufgrund ihrer Stabilität und Transparenz geschätzt. Beim Anstoßen des Gefäßes zeigen sie einen hör- und fühlbaren Resonanzeffekt und sind daher auch unter der Bezeichnung "ringing" oder "swinging gels" bekannt.

Bedeutung neuartiger Tenside für die Entwicklung von Mikroemulsionsgelen

Die Transparenz sowie in besonderem Maße die Viskosität dieser Gele ist stark von der Art und Konzentration der verwendeten Tenside abhängig. Um eine ausreichende Konsistenz bei vertretbaren Tensidkonzentrationen zu erzielen, ist der Einsatz ethoxilierter Verbindungen unverzichtbar. Daher steht das Auftreten und die kommerzielle Nutzung dieser speziellen Systeme in engem Zusammenhang mit Fortschritten auf dem Tensidsektor, nämlich der Entwicklung ethoxilierter Tenside und der Perfektionierung ihrer großtechnischen Herstellung.

So wurde 1948 ein britisches Patent (27) über die Herstellung derartiger Gele unter Verwendung ethoxilierter Wollwachsalkohole angewendet. Erst als man die Herstellung dieser Tenside besser beherrschte, erfolgte 1958 die kommerzielle Weiterentwicklung des patentierten Systems. 1963 wurde ein US-Patent (28), das sich auf die Herstellung klarer Gele bezieht, angemeldet und auf dieser Basis ein Haarpflegemittel auf den Markt gebracht.

Diese Systeme auf der Grundlage ethoxilierter Wollwachs-

alkohole wiesen verschiedene Nachteile auf:

Durch die Eigenfarbe der Tenside zeigten die Fertigprodukte eine gelbliche Färbung, neigten zur Eintrübung und hatten eine für den Anwendungszweck und die Verarbeitung zu hohe Konsistenz. Außerdem hinterließen sie auf der Haut eine zu starke Restklebrigkeit. Diese Nachteile konnten vermieden werden, als polyoxiethylierte Fettalkohole, insbesondere polyoxiethylierter Oleylalkohol, zur Verfügung standen. Ein weiterer Fortschritt für die kosmetische Nutzung dieser Gel-systeme ergab sich durch den Einsatz neutralisierter Phosphorsäureester dieser polyoxiethylierten höheren aliphatischen Alkohole und von Fettsäure-Alkylolamiden. Letztere spielen im pharmazeutischen Bereich keine Rolle.

Die Verwendung solcher Verbindungen ermöglichte es, die für Konsistenz und Transparenz erforderliche Tensidkonzentration - ein entscheidender Kostenfaktor - auf etwa 20 % zu senken.

Zudem konnte der Stockpunkt*, der bei Präparaten auf der Basis reiner ethoxylierter Fettalkohole zwischen 308 und 313 K (35 - 40 °C) liegt, angehoben und damit die Lagerung erleichtert werden. Diese Produkteigenschaft ist über die Polyoxiethylenkettenlänge der Verbindungen steuerbar.

Der Einsatz ionischer Produkte bringt aber auch Nachteile mit sich. So kann es zur Komplexbildung mit anderen ionischen Rezepturbestandteilen kommen, was insbesondere im pharmazeutischen Anwendungsbereich bei Inkorporierung ionischer Arzneistoffe unerwünscht ist. Weiterhin werden ihnen Hautirritationen zugeschrieben, deren Ursache in Reaktionen mit Proteinen gesehen wird (29). Infolge des hohen Stockpunktes resultieren oft auf der Haut schlecht spreitende Präparate. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die kosme-

*Temperatur, bei der ein Sol durch Abkühlen in den Gelzustand übergeht.

tischen Eigenschaften und die Hautverträglichkeit derartiger Produkte nicht immer dem Wunsch der Entwickler entsprechen.

Eingesetzte Tenside

Als Tensidkomponenten für Mikroemulsionsgele werden verwendet:

- Polyoxiethylierte höhere aliphatische Alkohole,
- Kombinationen polyoxiethylierter Fettalkohole mit ihren neutralisierten Phosphorsäureestern,
- Kombinationen polyoxiethylierter Fettalkohole mit polyoxiethylierten Partialglyceriden,
- Kombinationen der genannten Phosphorsäureester mit Fettsäurealkylolamiden,
- Kombinationen der Wollwachsalkohole mit ihren polyoxiethylierten Derivaten.

Zur Konsistenzeinstellung ist der Zusatz mehrwertiger Alkohole, wie Glycerol, 1.2-Propandiol oder Polyethylenglykol 200 - 400 üblich. Für die Herstellung von Mikroemulsionsgelelen ist die Einhaltung bestimmter Konzentrationsbereiche erforderlich:

Tensid	15 - 35 %
Mineralöl	5 - 25 %
mehrwertige Alkohole	0 - 15 %
Wasser	40 - 65 %

Falls kein mehrwertiger Alkohol eingesetzt wird, findet man immer eine Kombination mehrerer Tenside.

Basisrezepturen

Typische Rezepturen für Mikroemulsionsgele unter Verwendung der zuvor genannten Emulgatoren sind:

I)	Volpo [®] N-10 1)	15,0
	Volpo [®] N-20 2)	10,0
	dickflüssiges Paraffin	20,0
	PCL [®] liquid 3)	5,0
	Glycerol	10,0
	Wasser	40,0
II)	Crodaphos [®] N-10 4)	4,0
	Crodaphos [®] N-3 5)	4,0
	Volpo [®] N-10	12,0
	Mineralöl	21,0
	Glycerol	13,0
	Wasser	46,0

1) Polyoxiethylen-10-oleyether, Fa. Croda, Kaldenkirchen

2) Polyoxiethylen-20-oleyether, Fa. Croda, Kaldenkirchen

3) Verzweigt-kettige Fettsäureester (synthetisches Bürzel-
drüsenfett),
Dragoco, Holzminden

4) Neutralisierter Phosphorsäuremonoester des Polyoxiethyl-
en-10-oleyethers,
Fa. Croda, Kaldenkirchen

5) Neutralisierter Phosphorsäuremonoester des Polyoxyethyl-
en-3-oleyethers,
Fa. Croda, Kaldenkirchen

III)	Eumulgin [®] B3 6)	12,0
	Cetiol [®] HE 7)	25,0
	Cetiol [®] V 8)	5,0
	Wasser	58,0

IV)	Crodaphos [®] N-10 4)	8,0
	Crodaphos [®] N-3 5)	4,0
	Laurinsäurediethanolamid	6,0
	Wollwachsalkohole	3,0
	Mineralöl	25,0
	Wasser	54,0

V)	Polychol [®] 15 9)	30,0
	Wollwachsalkohole	5,0
	Mineralöl	14,0
	Isopropylmyristat	7,0
	Polyethylenglykol 400	5,0
	Wasser	39,0

6) Polyoxiethylen-30-cetylstearylether,
Fa. Henkel-Dehydag, Düsseldorf

7) Polyoxiethylen-7-glycerolfettsäureester (C₈ bis C₁₈),
Fa. Henkel-Dehydag, Düsseldorf

8) Ölsäuredecylester,
Fa. Henkel-Dehydag, Düsseldorf

9) Polyoxiethylen-15-wollwachsalkoholether,
Fa. Croda, Kaldenkirchen

Anwendungsmöglichkeiten für derartige Grundlagen sind:

- Sonnenschutzgele
- Repellentgele
- Brust- und Erkältungsbalsame auf Gelbasis
- medizinische Badegele
- Parfümölgele
- Frisiergele
- Handwaschgele
- Dusch- und Badegele

Von Seiten der kosmetischen Industrie ist bisher nichts über Strukturuntersuchungen an derartigen Gelsystemen publiziert. Man begnügt sich zumeist mit der Erstellung empirischer Rezepturregeln oder stützt sich auf erprobte Basisrezepturen der Grundstoffhersteller.

2.3. Mikroemulsionen in der Pharmazie

Trotz ihrer Verwendung auf dem Kosmetiksektor haben Mikroemulsionsgele im pharmazeutischen Bereich bisher keine besondere Bedeutung erlangt. Wie jedoch in den letzten Jahren erschienene Publikationen erkennen lassen, finden derartige Systeme zunehmendes Interesse in der Universitätsforschung.

Der Arbeitskreis um FÜHRER beschäftigt sich seit einigen Jahren mit flüssigen Mikroemulsionen (3,30) und konnte am Beispiel des Tetracyclinhydrochlorids in vitro und in vivo zeigen, daß diese Systeme anderen streichfähigen dermatologischen Grundlagen bezüglich der Freisetzung und Penetrationsförderung des inkorporierten Wirkstoffs eindeutig überlegen sind (31).

B.W. MÜLLER untersuchte ebenfalls flüssige Mikroemulsionen. Dabei sollte mittels Laserstreuung unter Verwendung spezieller Meßanordnungen und Auswertetechniken einerseits ein Einblick in die Bildungskinetik, den Aufbau der Assoziate und die strukturbedingten Wechselwirkungen zwischen Tensid und Cotensid ermöglicht werden (32), andererseits eine Beziehung zwischen Zetapotential, Teilchengröße und freier Energie abgeleitet werden (33).

Über Mikroemulsionsgele sind bisher zwei Arbeiten bekannt geworden:

PROVOST et al. (34) untersuchten die Freisetzung eines hydrophilen und eines lipophilen Arzneistoffs, nämlich Tetracyclinhydrochlorid sowie Benzylnicotinat, aus einer Mikroemulsionsgel-Grundlage. Ein Vergleich ihrer in vivo und in vitro gewonnenen Ergebnisse ergab keine befriedigende Korrelation.

MUBARAK (35) weist in seiner Dissertation über Mikroemulsionsgele, die neben einem nichtionischen polyoxiethylierten Tensid Texapon K 12[®]* enthielten, eine gute Stabilität der Grundlage selbst und einer Reihe inkorporierter Wirkstoffe nach. Bei einem in-vivo-Test ergab sich gegenüber der Hydrophilen Salbe des DAB 8 eine fast doppelt so hohe Resorptionsquote für Salicylsäure.

*Natriumlaurylsulfat

3. Auswahl des Modellsystems

In Cremes werden bevorzugt höhere Fettalkohole oder Partialglyceride als strukturbildende Mischungskomponenten eingesetzt. Es handelt sich dabei um Substanzen, die durch eine hohe Kettenlänge im lipophilen Teil in Verbindung mit einem verhältnismäßig kleinen hydrophilen Teil zur Ausbildung echter Kristallisate neigen. Seit einiger Zeit weiß man, daß auch in Abwesenheit derartiger Bestandteile, mit hydrophileren, nichtkristallinen Tensiden allein, Systeme rezeptierbar sind, die eine unerwartet hohe Konsistenz aufweisen und durch ihren streichfähigen Charakter für den Einsatz als dermatologische Grundlagen prinzipiell von Interesse sein könnten. Um einen Einblick in Aufbau und Eigenschaften derartiger Zubereitungen zu erhalten, war als übersichtliches Modell ein möglichst einfaches Dreikomponentensystem aus Tensid, Wasser und Kohlenwasserstoff wünschenswert. Bevorzugt geeignete Grundlagenkomponenten sollten keine ausgeprägte Kristallinität besitzen.

Als lipophiler Bestandteil wurde Paraffinum perliquidum, als hydrophiler Anteil demineralisiertes Wasser gewählt. Umfangreichere Anforderungen waren an das Tensid zu stellen. Beabsichtigt war die Verwendung nichtionogener Tenside, da die ionischen bekanntlich zur Wechselwirkung mit invers geladenen ionischen Arzneistoffen neigen und ihre Interaktionen mit Proteinen als Ursache für Hautirritationen diskutiert werden (29).

Um die angestrebte Transparenz zu erreichen, sind - wie bei der Solubilisierung - klar wasserlösliche Tenside zu verwenden, deren lipophiler Anteil strukturell der verwendeten Ölkomponeute ähnlich ist und etwa gleiche oder größere Kohlenwasserstoffkettenlänge besitzt.

Zudem ist der "erforderliche HLB-Wert*" einzuhalten (6,36). Besondere Beachtung verdient die chemische Stabilität der Tenside, da die Transparenz der Systeme schon durch außerordentlich geringe Abscheidungen beeinträchtigt werden kann (37). So ist bekannt, daß die polyoxiethylierten Fettalkohole den Polyethylenglykolfettsäureestern in ihrer Hydrolysestabilität überlegen sind. Hochviskose Lösungen der Esterprodukte weisen schlechte Lagerbeständigkeit auf (38), da sie zur Eintrübung durch Ausflockung analytisch kaum fassbarer Mengen freier Fettsäuren neigen.

Weiterhin war zur Erhöhung der Übersichtlichkeit des Modells die Beschränkung auf ein einziges Tensid und damit der Verzicht auf ein sog. Cotensid beabsichtigt. Beim Einsatz ionischer Tenside, z.B. Kaliumoleat, die meist einen HLB zwischen 20 und 40 aufweisen, ist in der Regel ein Cotensid - meist ein mittelkettiger Alkohol mit niedrigem HLB - obligatorisch (39). Durch Auswahl eines geeigneten nichtionischen Tensids mit optimalem HLB-Wert von ca. 10 kann u.U. auf ein Cotensid verzichtet werden.

Nach systematischen Reihenversuchen konnte in Polyoxiethylen-10-oleyether (Brij® 96) ein Produkt gefunden werden, das den oben genannten Ansprüchen genügt und einen für flüssiges Paraffin geeigneten HLB-Wert von 12,4 aufweist. Nach Literaturangaben sind solche polyoxiethylierten Tenside keine einheitlichen Substanzen, sondern weisen eine komplexe Zusammensetzung auf. Trotzdem haben sie sich für die pharmazeutisch-technologische Anwendung bewährt.

*HLB = hydrophilic-lipophilic-balance, d.h. Verhältnis von hydrophilem und lipophilem Anteil im Tensidmolekül.

Das hier eingesetzte Handelsprodukt stellt ein Gemisch dar, das bei eigenen dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen in 18 verschiedene Ethylenoxidaddukte unterschiedlicher EO-Kettenlänge und freie Polyethylenglykole aufgetrennt werden konnte.

Als Modell diene somit ein Dreikomponentensystem aus Polyoxiethylen-10-oley-lether, dickflüssigem Paraffin und demineralisiertem Wasser. Die Basisrezeptur für ein stabiles Mikroemulsionsgel lautet:

Polyoxiethylen-10-oley-lether	30 Teile
dickflüssiges Paraffin	5 Teile
demineralisiertes Wasser	65 Teile

Diese Basisrezeptur kann durch Variation der hydrophilen oder lipophilen Komponente an spezielle Erfordernisse in der Praxis angepaßt werden.

Folgende Formulierungen erwiesen sich als stabil (s. Tab. 1):

Rezeptur-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	
Polyoxiethylen-10-oley-lether	30	30	30	30	30	30	30	Teile
dickflüssiges Paraffin	5	5	5	5	5	-	-	Teile
mittelkettige Triglyceride	-	-	-	-	-	5	-	Teile
DAB 8 (Miglyol 812)								
Isopropylmyristat	-	-	-	-	-	-	5	Teile
Glycerol	-	5	-	-	-	-	-	Teile
1.2-Propandiol	-	-	5	10	15	-	-	Teile
demineralisiertes Wasser	65	60	60	55	50	65	65	Teile

Tabelle 1: Modellrezeptur und ihre stabilen Varianten

Herstellungsmethode:

Tensid und Fettkomponente werden gemischt und auf 343 K (70 °C) erwärmt. In diese Schmelze gießt man das getrennt auf gleiche Temperatur gebrachte Wasser, bzw. die Mischung aus hydrophilen Bestandteilen und Wasser, und rührt mit einem Glasstab leicht um. Das entstehende Gel wird, um Lufteinschlüsse zu vermeiden, bei 323 - 333 K (50 - 60 °C) in Kruken oder Tuben abgefüllt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt.

4. Untersuchungen

4.1. Orientierende rheologische Untersuchungen

Wie bereits erwähnt, können mit polyoxiethylierten Tensiden in hydrophilem Milieu Produkte hergestellt werden, die eine unerwartet hohe Konsistenz aufweisen. Schon die rheologischen Anomalien, welche bei Mischungen dieser Verbindungen mit Wasser auftreten, weisen auf das Strukturphänomen hin. Wird beispielsweise das salbenartige Tensid der Modellrezeptur, Polyoxiethylen-10-oleylether, mit steigenden Mengen Wasser versetzt, so könnte man infolge des Verdünnungseffektes eine dem Wasserzusatz proportionale Abnahme der Viskosität erwarten. Rheologische Messungen ergaben jedoch, daß eine solche Annahme falsch ist.

Mit einem Rotationsviskosimeter (Haake Rotovisko RV3, Platte-Kegel-Messeinrichtung) wurden die Fließkurven einzelner Proben unterschiedlichen Wassergehaltes erstellt und daraus die Schubspannungswerte der Fließgrenze (τ_0) bzw. die Endviskosität (η_E) bei maximaler Schergeschwindigkeit $D = 472,5 \text{ s}^{-1}$ (also am Umkehrpunkt der Fließkurve) abgegriffen. Die in Abhängigkeit vom Wassergehalt gemessenen Werte sind in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

Man erkennt, daß zwischen den Zubereitungen mit hohem und denen mit niedrigem Wassergehalt ein Bereich mit rheologischen Besonderheiten liegt. Hier steigt sowohl die Fließgrenze als auch die Endviskosität der Präparate sprunghaft an. Außerdem besitzen die Fließkurven in diesem Bereich (35 - 70 % Wassergehalt) die Form einer Hystereseschleife; das bei geringerem Wasseranteil pseudoplastische Fließverhalten geht in ein thixotropes über (s. Abb. 28, S. 61).

Fließgrenze und Thixotropie sind bekanntlich ein charakte-

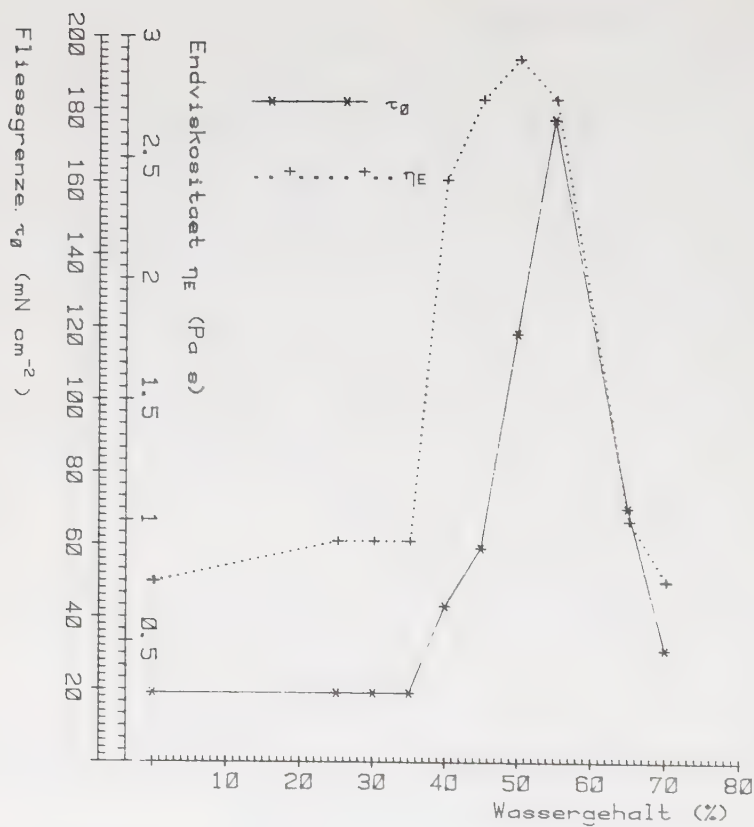


Abb. 3 Fließgrenze und Endviskosität bei Polyoxiethylen-10-oleylether in Abhängigkeit vom Wassergehalt

ristisches Kennzeichen von Gelen, und in der Tat weisen die Produkte in diesem Konzentrationsbereich gelförmige Konsistenz auf.

Einfluß einer lipophilen Komponente

Nun ergab sich die Frage, ob auch unpolare Verbindungen an derartigen rheologisch nachweisbaren Strukturen beteiligt sein können und ob bzw. in welchem Ausmaß sie das rheologische Verhalten beeinflussen.

Die in gleicher Weise vorgenommene Untersuchung eines Gemisches aus Tensid und dickflüssigem Paraffin im Verhältnis 6 : 1 mit steigenden Mengen Wasser lieferte das in Abbildung 4 dargestellte Ergebnis.

Abgesehen von einem zweiten Maximum, das bereits bei niedrigerem Wassergehalt auftritt, ergibt sich prinzipiell der aus Abbildung 3 bekannte Kurvenverlauf. Es fällt aber auf, daß im strukturbildenden Konzentrationsbereich von 35 - 70 % H_2O die Werte der Fließgrenze und Endviskosität gegenüber den paraffinfreien Zubereitungen ungefähr verdoppelt sind. In Anwesenheit geringer Mengen flüssigen Paraffins resultiert offenbar eine Stabilisierung vorhandener Strukturen und dies möglicherweise - am zweiten Maximum erkennbar - in unterschiedlicher Ausmaß. Nach den rheologischen Messungen war es nun von Interesse, mit weiteren physikalischen Untersuchungsmethoden die Anwesenheit derartigen Strukturen nachzuweisen und sie zu charakterisieren bzw. zu differenzieren.

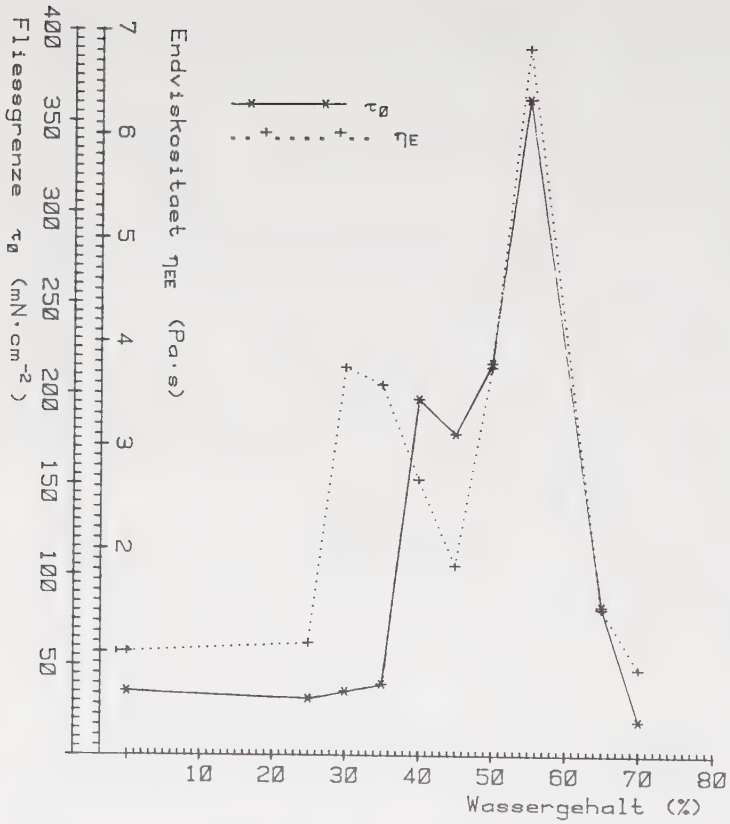


Abb. 4 Fließgrenze und Endviskosität beim Polyoxiethylen-10-oleyether-Paraffin-Gemisch in Abhängigkeit vom Wassergehalt

4.2. Strukturelle Möglichkeiten in Tensidsystemen

Als Strukturprinzip ist grundsätzlich ein kristalliner, ein flüssigkristalliner oder ein amorpher Zustand denkbar, so daß sich in erster Linie Untersuchungsmethoden anbieten, die aus der Kristallographie bzw. der Polymorphie-Forschung bekannt sind:

- Die Röntgenbeugung
- mikroskopische Methoden (Polarisations- und Elektronenmikroskopie)
- thermoanalytische Verfahren (z.B. Differentialthermoanalyse).

Unterstützend können weitere Methoden, wie Messung der elektrischen Leitfähigkeit oder bei transparenten Proben die Messung der Brechungsindices sowie Licht- oder Laserstreuung herangezogen werden. Dabei ist jedoch zu beachten, daß immer mehrere Untersuchungsmethoden angewendet werden müssen, weil die isolierte Betrachtung der Ergebnisse meist keine eindeutigen oder nur unvollständige Aussagen erlaubt.

Zum kristallinen bzw. amorphen Aufbau

Im vorliegenden System aus Polyoxiethylen-10-oleylether, Wasser und dickflüssigem Paraffin gelangten nur flüssige bzw. gießfähige Komponenten zum Einsatz, so daß ein Auftreten echtkristalliner Strukturen kaum zu erwarten war. Dies konnte mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie im Weitwinkelbereich (Diffraktionswinkel $5^{\circ} < 2\theta < 35^{\circ}$) bestätigt werden.

In Abbildung 5 ist ein für den gelbildenden Bereich exemplarisches Zählrohrdiffraktogramm dargestellt.

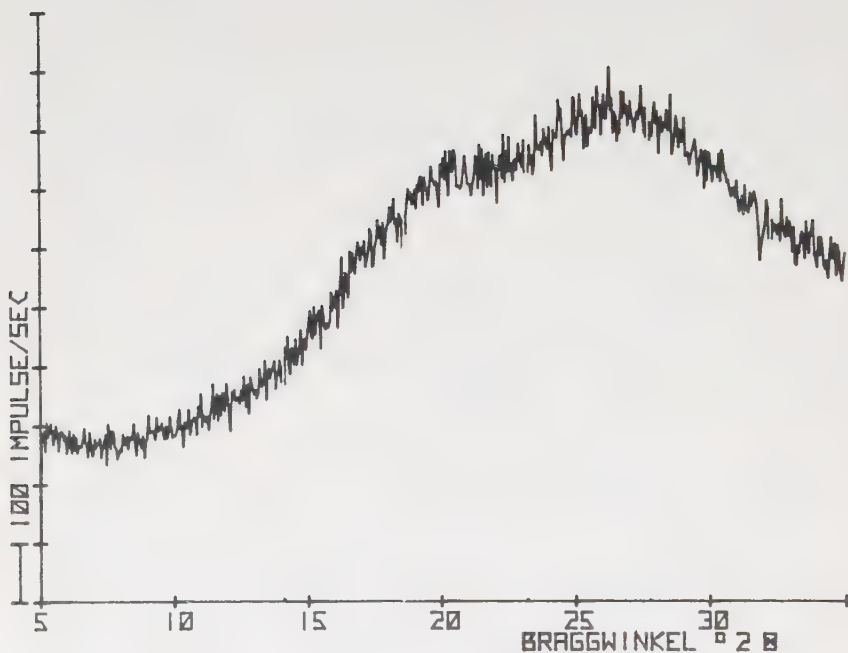


Abb. 5 Röntgendiffraktogramm einer Gelprobe (Rezeptur 1)

Es sind keine scharfen Reflexe zu erkennen, nur ein "amorpher Bauch". Das Produkt ist also im vermessenen Winkelbereich röntgenamorph. Wenn dadurch auch das Vorhandensein kristalliner Strukturen nicht völlig ausgeschlossen werden kann, so liegen sie zumindest quantitativ unterhalb der Nachweisgrenze. Bei Betrachtung der Proben im Polarisationsmikroskop waren hingegen meist deutliche Polarisationsfarben zu erkennen. Diese optische Anisotropie ist bekanntlich die Konsequenz einer geordneten Struktur, deren optische Eigenschaften nicht in allen drei Raumrichtungen gleich sind. Damit kann auch ein amorpher Zustand, wie er bei-

spielsweise beim Glas vorliegt, ausgeschlossen werden, weil dabei die Bausteine - wie in einer Flüssigkeit - statistisch angeordnet sind, wodurch die Produkte optisch stets isotrop erscheinen. Es traten auch isotrope Gele auf, die bei differentialthermoanalytischen Untersuchungen, auf die später eingegangen werden soll, ebenfalls keine Hinweise auf das Vorliegen eines amorphen Zustandes erkennen ließen. Die bisherigen Untersuchungsergebnisse lieferten also Anhaltspunkte dafür, daß die Strukturviskosität der untersuchten Proben im Zusammenhang mit einem Aufbau flüssigkristalliner Phasen steht.

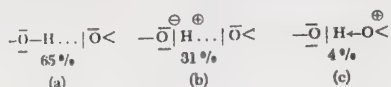
Bevor ich auf weitere eigene Untersuchungen eingehe, müssen zum besseren Verständnis die literaturbekannten strukturellen Möglichkeiten in derartigen Tensidsystemen vorgestellt werden.

Assoziat von Tensidmolekülen

Man weiß heute, daß die anwendungstechnischen Eigenschaften der Tenside im wesentlichen im Zusammenhang mit zwei physikalischen Ursachen zu sehen sind: Auf eine spontane Assoziation der Tensidmoleküle in ihrer Lösung, die allgemein als Mizellbildung bekannt ist und auf eine Filmbildung an wirksamen Grenz- bzw. Oberflächen (40,41). Bei den polyoxiethylierten Tensiden ist die Polyetherkette Träger der Hydrophilie im Molekül, denn die endständige Hydroxylgruppe weist ein viel zu geringes Hydratationsvermögen auf, um die Wasserlöslichkeit dieser relativ hochmolekularen Verbindungen hinreichend zu erklären (42). In der pharmazeutischen Praxis gebräuchliche Tenside sind durch verschieden lange EO-Ketten mit ca. 2 - 40 Einheiten gekennzeichnet. Mit steigender Länge der Polyoxiethylenkette verstärkt sich die Hydrophilie und damit die Wasserlöslichkeit des Gesamtmoleküls. Nach WURZSCHMIDT (43) bilden sich bei Anlagerung der Was-

sermoleküle an die Ethersauerstoffatome Polyoxoniumverbindungen, die dem Tensidmolekül einen schwach kationischen Charakter verleihen. Auf diesem Mechanismus beruht bekanntlich die Nachweismöglichkeit der Verbindungen mit Dragendorff-Reagenz.

PAULING (44) schätzte folgendes Gleichgewicht ab:



Aufgrund röntgendiffraktometrischer Befunde verschiedener Autoren an festen Polyethylenglykolen und eigener Untersuchungen kamen KEHREN und RÖSCH zu dem Ergebnis, daß die in wasserfreiem Zustand auftretende Zickzack-Struktur der Polyoxiethylenketten in wässrigem Milieu zumindest teilweise einen Strukturwechsel in die Mäanderform erleidet, wobei es zu einer geordneten Kontraktion mit einer Kettenverkürzung um 40 % kommt (45,46):

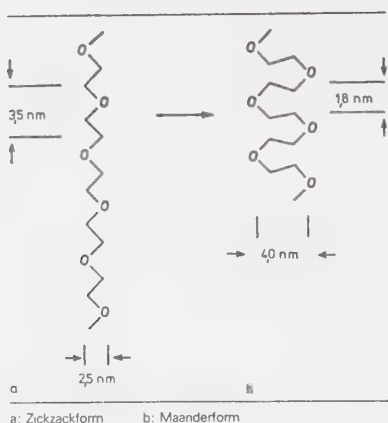


Abb. 6 Konformationsänderung der Polyethylenglykole

Nach neueren Erkenntnissen wird als Strukturgrundlage allgemein ein Helixmodell akzeptiert (47,48).

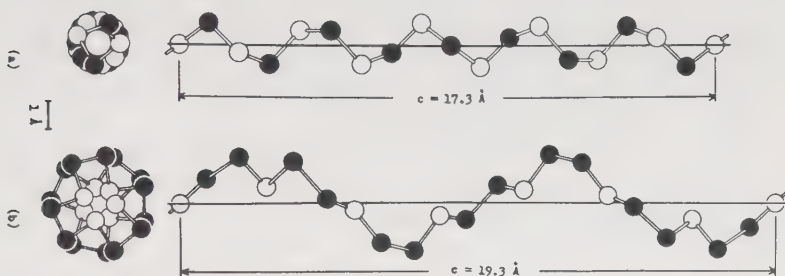


Abb. 7 Helixmodell von Polymethylenoxid (a) und Polyethylenoxid (b).

Danach hat man sich eine Polyethylenoxidkette um eine Achse schraubenförmig gewunden vorzustellen. Hierbei resultiert eine Helixspirale, in der jedes siebente Sauerstoffatom die gleiche räumliche Stellung einnimmt. Da bis zum Erreichen der alten Ausgangsposition zwei Windungen durchlaufen werden, spricht man von einer 7_2 -Helix. Die sieben Ethylenoxideinheiten bilden die Kantenlänge einer Elementarzelle (1,93 nm), welche ihrerseits aus vier 7_2 -Helices besteht. Betrachtet man die Helix in Richtung ihrer Längsachse gemäß Abbildung 7b links, ist die zentrale Anordnung der Sauerstoffatome zu erkennen. Diese erhöht das Dipolmoment und damit die Reaktionsfähigkeit, wodurch es zu einer wesentlich stärkeren Hydratation kommt. Aus der Position der Sauerstoffatome erklärt sich also die erhöhte Wasserlöslichkeit gegenüber den Polymethylenoxid- und Polypropylenoxidverbindungen (49).

Grundsätzlich ist also über das Verhalten der Tensidmoleküle gesichert, daß ihr hydrophiler Teil in wässrigem Milieu einer mehr oder weniger starken Hydratation unterliegt. Dies führt jedoch nicht zur Ausbildung einer molekulardispersen Lösung, da das Gesamtmolekül durch den lipophilen Charakter des unpolaren Restes amphiphile Eigenschaften erhält, so daß es zu einer Anreicherung an Phasengrenzflächen und zu Assoziationserscheinungen kommt.

Die mizellare Lösung

Oberhalb einer bestimmten Konzentration, der kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC), tritt eine Assoziation der Einzelmoleküle zu Aggregaten bestimmter Form und Größe auf (50), die als Mizellen bezeichnet werden. Dabei ordnen sich die Moleküle in charakteristischer Weise (s. Abb. 8a) an.

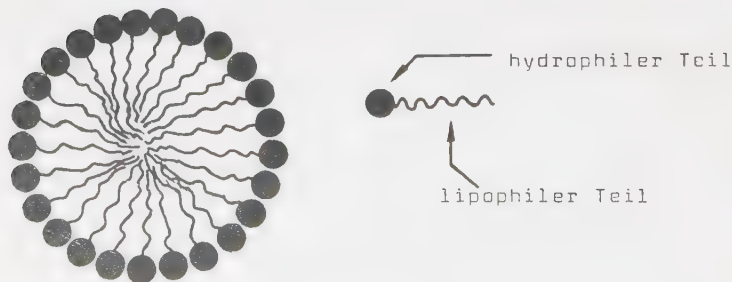


Abb. 8a Schematisches Modell einer Kugelmizelle in Wasser

Die lipophilen Molekülteile sind relativ ungeordnet in das Kugelinnere gerichtet und bilden im Zentrum der Mizelle eine hydrophobe "Phase", die an der Peripherie durch einen "Grenzflächenfilm" aus hydrophilen Gruppen von der äußeren

"Wasserphase" abgeschirmt wird (40). Durch die Hydratation besteht eine Verbindung beider Bereiche.

Analog sind bei weniger hydrophilen Tensiden (mit geringerem HLB-Wert) in lipophilem Milieu inverse Kugelmizellen denkbar und werden in der Literatur beschrieben (51,52). Hier halten sich die polaren Molekülteile im Innern der Assoziat auf, während die lipophilen nach Außen gerichtet sind.

Für Tensidkonzentrationen, welche die CMC nur geringfügig überschreiten, hat sich die Annahme der Kugelform allgemein durchgesetzt. Bei Konzentrationssteigerung werden weitere Formen diskutiert, von denen die elipsoidale erwähnenswert ist (53,54,55). Sie eröffnet einen lückenlosen Übergang zu den nächst höheren Aggregaten (s. Abb. 8b).

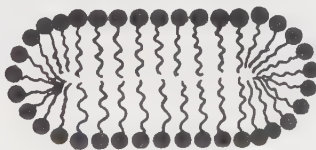


Abb. 8b Schematisches Modell einer elipsoidalen Mizelle nach McBain

Aufgrund der rein statistischen räumlichen Verteilung der Mizellen im Lösungsmittel ist die mizellare Lösung optisch isotrop und röntgenamorph.

Bei wesentlich höheren Tensidkonzentrationen treten weitere Aggregatformen auf, die bei den folgenden Untersuchungen eine wichtige Rolle spielen und daher hier vorgestellt werden müssen:

Flüssigkristalline Ordnungszustände

Es ist bekannt, daß zwischen dem ideal-flüssigen und dem ideal-kristallinen Aggregatzustand noch eine Reihe von Zwischenzuständen mit mehr oder weniger ausgeprägter Nahordnung der Moleküle existieren. Solche Phasen werden als Flüssigkristalle bezeichnet bzw. mit den Begriffen "mesomorph", "anisotrop-flüssig" oder "parakristallin" beschrieben. Sie wurden erstmals 1888 von REINITZER und LEHMANN (57) beim Cholesterolbenzoesäureester beobachtet, der oberhalb seines Schmelzpunktes noch anisotrope Strukturen zeigt.

Moleküle, die zur Ausbildung derartiger Ordnungszustände befähigt sind, erfüllen in der Regel bestimmte konstitutionelle Voraussetzungen (56). Wird die Phasenumwandlung durch Temperaturänderung hervorgerufen, spricht man von thermotropen Flüssigkristallen. Dabei sind mehrere Ordnungsprinzipien bekannt (58,59): Die nematische, die smektische und - als Sonderfall der nematischen - die cholesterinische Phase. Als Beispiel ist hier 4-Butyl-N-(4-methoxybenzyliden)-anilin (MBBA) zu nennen.

Eine systematische Übersicht thermotroper Phase in Einstoffsystemen ist bei SACKMANN und DEMUS (61) zu finden, eine Reihe technischer Anwendungsmöglichkeiten bei BÖTTCHER und GROSS (60).

Daneben tritt in Mehrstoffsystemen, bevorzugt bei Einsatz polarer Flüssigkeiten, eine zweite Klasse flüssigkristalliner Phasen auf. Da diese lösungsmittelabhängig sind, bezeichnet man sie als lyotrope Mesophasen. Bei wässrigen Systemen spricht man von hydrotropen Flüssigkristallen. Die Moleküle der Stoffe, die zur Ausbildung solcher Phasen neigen, besitzen amphiphilen Charakter (62).

Typische Vertreter sind Seifen und Tenside, aber auch andere Verbindungen, wie die Flufenaminsäure (63).

Obwohl also generell zwischen zwei Klassen von Flüssigkristallen unterschieden wird, ist eine eindeutige Zuordnung nicht immer unproblematisch. So können lyotrope Mesophasen die Eigenschaften beider gleichzeitig besitzen. Bestimmte hydrotrope Phasen von Seifen treten beispielsweise nur bei höheren Temperaturen auf (62).

In jedem Fall ist beiden das Fehlen eines Ordnungsprinzips im atomaren Bereich ($< 5 \text{ \AA}$) gemeinsam.

Bevorzugte Methoden zu ihrer Charakterisierung bzw. Identifizierung sind die Röntgendiffraktometrie und die Polarisationsmikroskopie.

Flüssigkristalline Tensidphasen

Wie bereits erwähnt, kann die Assoziation und Orientierung von Tensidmolekülen in Lösung stark konzentrationsabhängig solche Ausmaße annehmen, daß es zur Ausbildung lyotroper Mesophasen kommt. Solche Phasen treten auch in ternären Systemen aus Tensiden, Wasser und hydrophoben Verbindungen (z.B. Kohlenwasserstoffe oder langkettige Fettalkohole) auf. Somit ist ein Bezug zu pharmazeutisch relevanten Zubereitungen, wie Cremes oder Mikroemulsionsgele, gegeben. Die Mesophasen solcher Multikomponentensysteme gleichen strukturell und in ihrem polarisationsmikroskopischen Erscheinungsbild denen von Zweikomponentensystemen aus Tensid und Wasser. Dies wird durch Untersuchungen verschiedener Autoren, über die WINSOR (64) einen Überblick gibt, bestätigt.

In jeder Phase, die sich ausbildet, wird das Strukturmuster hauptsächlich durch die polaren Molekülteile der Tenside bestimmt, während die lipophilen Anteile flüssigkeitsähnlich vorliegen. Im Hinblick auf die flüssige Natur der Tensidmoleküle in solchen Ordnungszuständen, die eine Freiheit der Molekülbewegung erfordert, ist es unerlässlich, daß alle

amphiphilen Moleküle gleichwertig angeordnet und damit energetisch äquivalent sind. Dadurch werden thermisch bedingte Platzwechsel und Deformation möglich.

Folglich sind in solchen Systemen nur drei Typen von Assoziaten denkbar:

- Sphärische (z.B. Kugelmizellen , s. Abb. 8, S. 32)
- zylindrische (z.B. Hexagonalphase, s. Abb. 10, S. 39)
- und plane (z.B. Lamellarphase , s. Abb. 9, S. 38)

wobei die letzteren von unbestimmter Länge sind (62).

Das Ausmaß der Grenzflächenkrümmung und damit das Phasenverhalten der Tenside wird nach WINSOR (62,64) durch das Verhältnis der Wechselwirkungen der lipophilen und der hydrophilen Komponente mit dem Tensid bestimmt und kann durch deren Quotient R beschrieben werden. Auf dieses Winsor sche R -Konzept soll an anderer Stelle (Kap. 5.2.2.1., S. 113) näher eingegangen werden.

Wenn man flüssigkristalline Tensidsysteme untersucht, stellt man in Übereinstimmung mit den theoretischen Überlegungen fest, daß vorwiegend die Lamellarphase, auch neat phase genannt, und die Hexagonalphase (middle phase) auftreten, die beide von der Seifenherstellung bekannt sind. Aus diesem Bereich stammen auch die englischen Bezeichnungen; die Seifensieder kennen nämlich ein Stadium, das als middle-soap bezeichnet wird, und das Endprodukt, welches neat-soap heißt. Möglicherweise ist der Ausdruck "neat" aufgrund der fadenförmigen Textur dieser Phase vom griechischen νεατ $\hat{=}$ Faden abgeleitet (65).

Als dritter wichtiger Vertreter solcher Ordnungszustände sind kubische Phasen zu nennen, die zwar bei Tensiden, nicht aber bei Seifen beobachtet worden sind.

Die Lamellarphase (neat phase)

Bei hohen Tensid- und entsprechend geringen Wasserkonzentrationen bildet sich in der Regel ein geschichtetes System, das alternierend aus polaren und unpolaren Schichten aufgebaut ist. Dabei halten sich die polaren Anteile der Moleküle in bestimmten Ebenen in Kontakt mit dem Wasser auf, während die unpolaren Teile die Zwischenräume relativ ungeordnet, jedoch mit einer gewissen Vorzugsorientierung ausfüllen.

Das lamellare System ist in einer Dimension periodisch und besteht aus bimolekularen Tensidschichten, die mit Wasserschichten abwechseln (Abbildung 9). Es repräsentiert also den eindimensionalen Gittertyp. In begrenztem Umfang können auch apolare Stoffe in den lipophilen Schichten eingebaut werden. Die Struktur wurde durch röntgendiffraktometrische Untersuchungen besonders von LUZZATI und Mitarbeitern (66) geklärt.

Infolge des sandwichartigen Aufbaus erhält man im Niederwinkelbereich scharfe Röntgenreflexe mit d-Werten im Verhältnis $1 : 1/2 : 1/3 : 1/4 \dots$, die der eindimensionalen Periodizität des Systems entsprechen.

Durch den Ordnungszustand kommt es zur Anisotropie und unter dem Polarisationsmikroskop zu charakteristischen Texturen (s. Abb. 22). Lamellare Phasen weisen im Vergleich zu den anderen eine relativ geringe Viskosität, gute Fließeigenschaften und ein pseudoplastisches Fließverhalten auf. Es handelt sich nicht um Gele, weil die Systeme keine Thixotropie aufweisen.

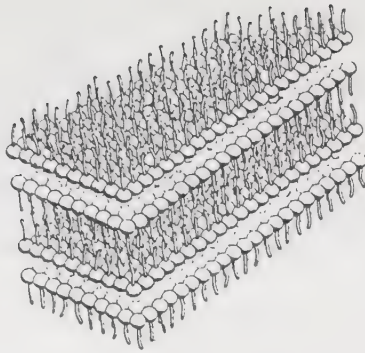


Abb. 9 Schematisches Modell einer Lamellarphase

Die Hexagonalphase (middle phase)

Bei höherem Wassergehalt und Tensidkonzentrationen weit oberhalb der CMC, aber unterhalb des Existenzbereichs der Lamellarphase, (Tensid/Wasser-Verhältnis meist ca. 1 : 1) treten Systeme auf, die in zwei Dimensionen periodisch sind (s. Abb. 10). Es bilden sich zylindrische Gebilde unbestimmter Länge, deren "Kern" aus den flüssigen Kohlenwasserstoffketten des Tensids bestehen. Die polaren Anteile halten sich wieder bevorzugt an der "Grenzfläche" auf und bilden somit den "Außenmantel". Der Raum zwischen den Zylindern wird vom Wasser eingenommen. Der röhrenförmige Aufbau ermöglicht geordnete Strukturen, deren dichteste Anordnung die Hexagonalpackung darstellt. Die Struktur gilt durch die Arbeiten von LUZZATI et al. (66) als geklärt.

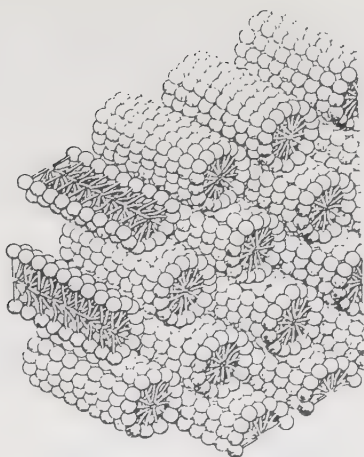


Abb. 10 Schematisches Modell einer Hexagonalphase

Bei der Röntgenniederwinkelanalyse erhält man typische Interferenzmuster deren zugehörige Netzebenenabstände d zueinander im Verhältnis $1 : 1/\sqrt{3} : 1/\sqrt{4} : 1/\sqrt{7} : 1/\sqrt{12}$ stehen. Die Mesophase ist optisch anisotrop und zeigt unter dem Polarisationsmikroskop charakteristische, von denen der lamellaren Anordnung abweichende Texturen (s. Abb. 22). Hexagonale Systeme weisen im Vergleich zu anderen flüssigkristallinen Phasen die höchste Viskosität und ein stark thixotropes Fließverhalten auf; sie sind daher als Gel zu bezeichnen.

In Analogie zu den Kugelmizellen wurde auch eine alternative hexagonale Struktur des inversen Typs in Systemen von Tensiden mit relativ langen Kohlenwasserstoffketten bei begrenztem Wassergehalt beobachtet und von LUZZATI et al. röntgendiffraktometrisch identifiziert (59,67).

Leichte Varianten des hexagonalen Strukturmodells für spe-

zielle Systeme, z.B. perlschnurartige Aggregate, sind von einigen Autoren vorgeschlagen worden. Das Modell aus zylindrischen Tensidaggregaten wird jedoch heute allgemein akzeptiert.

Die kubische Phase (viscous isotropic phase)

Wässrige Systeme einiger Tenside bilden bei unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen überraschend viskose, optisch isotrope Phasen aus, die völlig transparent sind.

In binären Mischungen aus polyoxiethylierten Tensiden oder Invertseifen bzw. in ternären unter Beteiligung unpolarer Stoffe werden derartige Mesophasen bei hohen Wasserkonzentrationen in einem Gebiet zwischen der hexagonalen Phase und der mizellaren Lösung gefunden (69,70). In anderen Systemen, z.B. mit Monoglyceriden, erscheinen sie zwischen der hexagonalen und der lamellaren Phase, also bei niedrigem Wassergehalt (66,71,72,73).

Es handelt sich dabei um die im Rahmen dieser Arbeit besonders interessierenden Mikroemulsionsgele. Die Zubereitungen weisen eine Fließgrenze sowie thixotropes Fließverhalten auf und sind daher im rheologischen Sinne als Gele zu bezeichnen. Ihre Viskosität ist geringer als die hexagonaler Systeme. Der isotrope Charakter erlaubt eine leichte Unterscheidung von den übrigen flüssigkristallinen Phase und ist Hinweis auf einen kubischen Aufbau.

Man findet jedoch unterschiedliche Angaben über die auftretenden Röntgeninterferenzmuster derartiger Mesophasen mit dreidimensionaler Periodizität.

Während FONTELL et al. (69) über Reflexe mit d-Werten im Verhältnis $1 : 1/\sqrt{4} : 1/\sqrt{5} : 1/\sqrt{6} : 1/\sqrt{8} : 1/\sqrt{10}$ berichtet, sollen nach LUZZATI et al. (73) die d-Wertverhältnisse $1 : 1/\sqrt{2} : 1/\sqrt{4} : 1/\sqrt{6} : 1/\sqrt{8}$ betragen.

Es treten aber auch noch andere Muster auf, über die bei FONTELL (68) eine Übersicht zu finden ist.

Dementsprechend wurden stark voneinander abweichende Strukturmodelle entwickelt. LUZZATI et al. (66) schlugen ein Modell mit sphärischen Tensidaggregaten in einem raumzentrierten Gitter vor (s. Abb. 11).

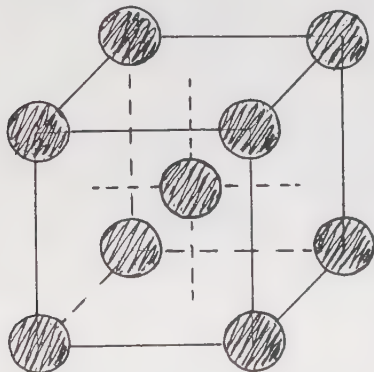


Abb. 11 Raumzentriertes kubisches Gitter

Die polaren Gruppen halten wiederum die Aggregatoberflächen besetzt, die apolaren Teile füllen den Innenraum aus und das Wasser stellt die kontinuierliche "Phase" dar. Dieses Strukturmodell wird von verschiedenen Autoren für andere Systeme bestätigt (69,70).

Auch für kubische Phasen wird der inverse Typ beschrieben; LARSSON (72,74) schlägt für Monoglycerid-Wasser-Gemische eine derartige Struktur vor (s. Abb. 12).

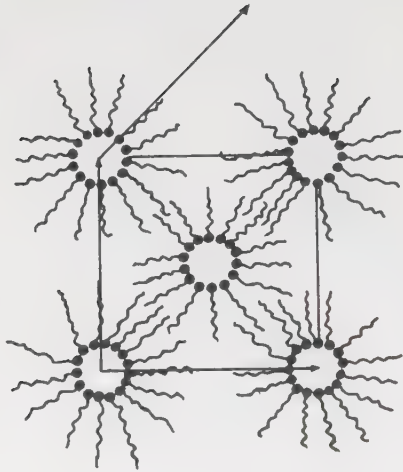


Abb. 12 Inverse kubische Phase nach LARSSON

Es wird noch von weiteren Symmetrietypen berichtet (68), so daß die kubische Struktur nicht so abschließend geklärt gilt, wie die lamellare und hexagonale.

Manche Autoren halten kubische Phasen nicht für flüssigkristallin (59). Sie erfüllen nämlich nicht alle Kriterien, die zur Definition der Flüssigkristalle herangezogen werden, z.B. ungleiche Gitterkräfte in den drei Raumrichtungen. Da hier eine dreidimensionale Periodizität vorliegt, kann die Struktur tatsächlich als kristallin angesehen werden. Wegen der engen Verwandtschaft zu den hydrotropen Mesophasen, z. B. infolge der großen Abstände, ist es weiterhin üblich, kubische Phasen als flüssigkristallin zu bezeichnen. Man findet aber auch vereinzelt die Bezeichnung "plastisch-kristallin" (59).

4.3. Orientierende polarisationsmikroskopische Untersuchungen

Da nicht jedes Tensid alle der zuvor beschriebenen Phasen auszubilden vermag, war es von Interesse, welche beim Oleylalkohol x 10 EO des Modellsystems auftreten können. Dazu wurde die Substanz unter Anwendung der sog. Kontaktmethode nach KOFLER (75) polarisationsmikroskopisch untersucht.

Man gibt das Tensid dabei auf einen Objektträger und fertigt ein Quetschpräparat an. An den Rand des Deckglases wird nun ein Tropfen Wasser gebracht. Es dringt durch Kapillarkwirkung unter das Deckglas bis zum Tensid vor und diffundiert in dieses hinein. Während im nahezu wasserfreien Ausgangsprodukt typische Nadelbüschel zu erkennen sind (Abb. 13), stellen sich an der Grenze Tensid/Wasser nun in einem dynamischen Prozeß die unterschiedlichsten Konzentrationsverhältnisse ein, und es entstehen die entsprechenden flüssigkristallinen Strukturen (Abb. 14), die durch ihre deutliche Anisotropie in Erscheinung treten.

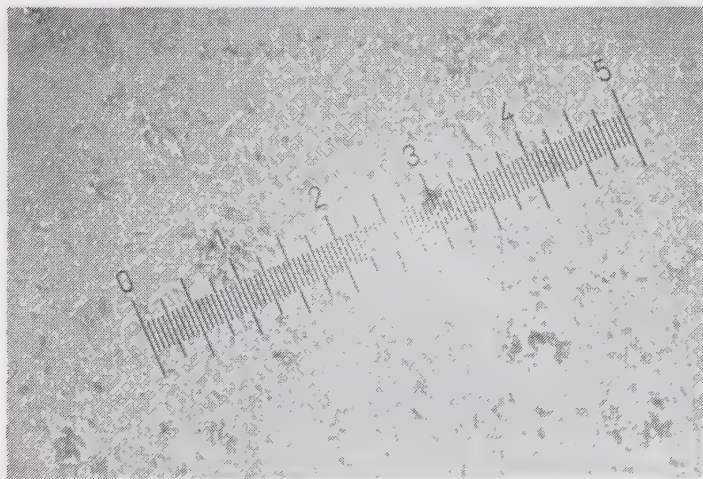
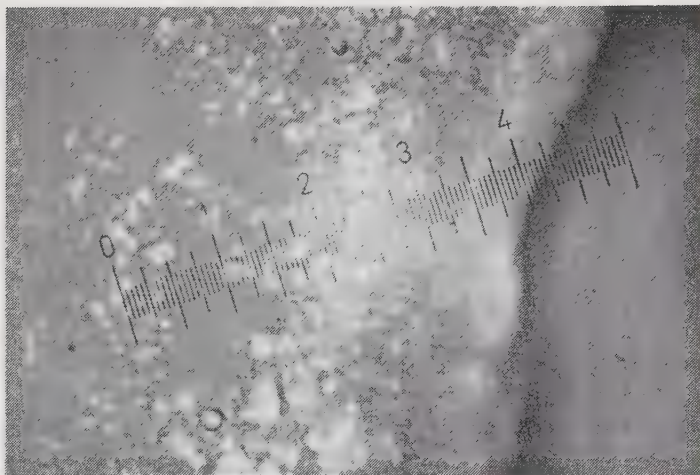


Abb. 13 Polarisationsmikroskopische Aufnahme von
Oleylalkohol x 10 EO. ——— 30 μm



→ H_2O

Abb. 14 Flüssigkrist. Texturen an der Grenzfläche Tensid/Wasser (Anfangsphase). → 30 μm

Nach einiger Zeit stellt sich ein statischer Zustand ein, bei dem die Systeme mit von der Peripherie zum Zentrum des Präparates abnehmendem Wassergehalt fixiert sind (Abb. 15).

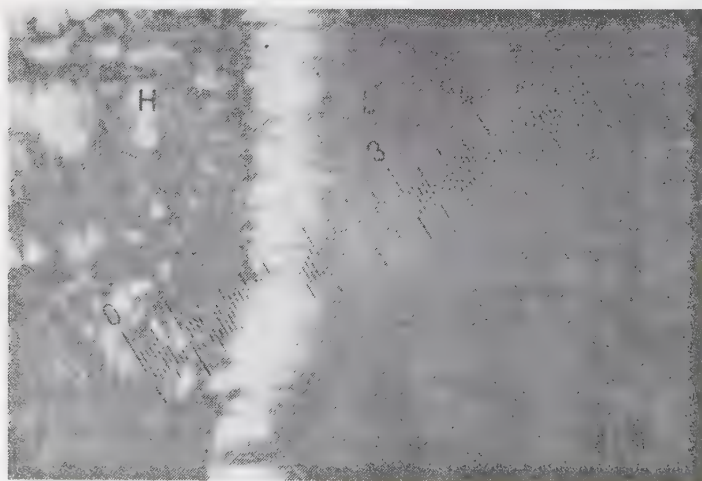


Abb. 15 Flüssigkrist. Texturen an der Grenzfläche Tensid/Wasser (statische Phase). → 15 μm
 H_2O →

Anhand der Texturen ist zu erkennen, daß sowohl die Hexagonal- (H) als auch die Lamellarphase (L) gebildet werden. Links im Bild sieht man die grobe Schuppentextur der hexagonalen Phase, die weiter rechts in die Schichten- und schließlich in die feine Mosaiktextur (ganz rechts im Bild) der Lamellarphase übergeht.

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen weitere charakteristische Ausschnitte.

Auf der Abbildung 16 sieht man die Lamellarphase links als feine Mosaiktextur und inmitten eines isotropen Bereichs als sog. Malteserkreuztextur in Erscheinung treten, während rechts die Schuppentextur der Hexagonalphase zu erkennen ist. Die Frage, ob der isotrope Bezirk eine kubische Phase oder eine mizellare Lösung darstellt, ist ohne Kenntnis der rheologischen Verhältnisse nicht zu klären.

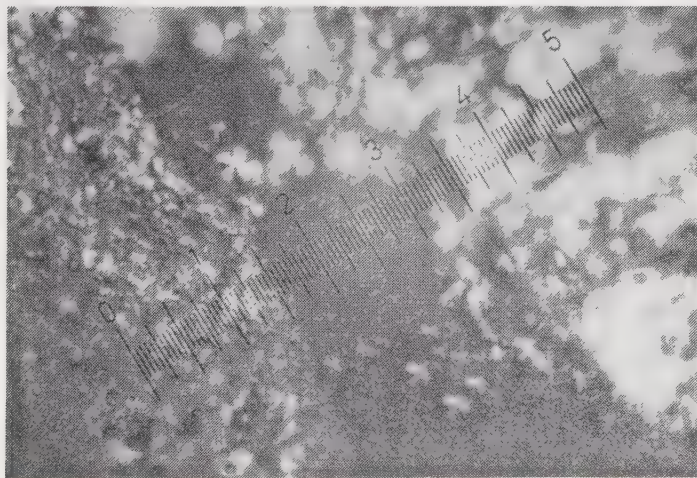


Abb. 16 Ausschnitt mit lamellaren, hexagonalen und isotropen Bezirken. $\longleftrightarrow$ 30 μm . $\bullet$ H_2O

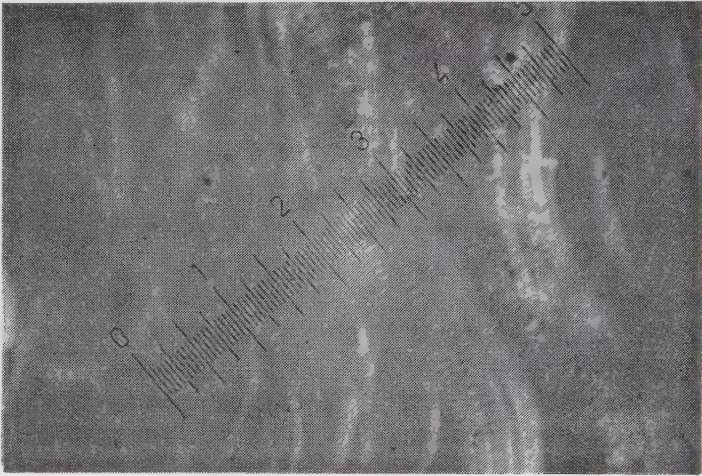


Abb. 17 Lamellarer Bezirk. $\longleftrightarrow$ 30 μ m

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich im untersuchten Zweikomponentensystem Oleylalkohol x 10 EO/Wasser konzentrationsabhängig folgende Phasen ausbilden:

	mizellare Lösung isotrope Gelphase hexagonale Mesophase lamellare Mesophase
Wassergehalt (halbquant.)	Phase

Abb. 18 Schematische Darstellung der Phasen im Zweikomponentensystem Oleylalkohol x 10 EO/Wasser

4.4. Phasendiagramm des Dreikomponentensystems

Für exaktere Aussagen bedurfte es weiterer Untersuchungen, welche auch die Anwesenheit der dritten Modellkomponente (dickfl. Paraffin) sowie die quantitativen Verhältnisse berücksichtigen.

Dabei erwies sich die Erstellung eines sog. Dreiphasendiagramms als vorteilhaft, weil es bekanntlich ein systematisches Vorgehen erleichtert und eine übersichtliche Darstellung der bei unterschiedlichen Konzentrationen der Komponenten entstehenden Systeme ermöglicht.

Nähere Angaben über solche Diagramme und die Probenherstellung sind im Anhang (Kap. 8.1.1., S. 184) aufgeführt.

Nach Herstellung und Lagerung (zur Einstellung der Gleichgewichtslage) wurden die Proben vorwiegend visuell, mikroskopisch und polarisationsmikroskopisch beurteilt.

Das in Abbildung 19 dargestellte Dreiphasendiagramm beschreibt eine Reihe unterschiedlicher Zustände, die wie folgt klassifiziert wurden:

Einphasengebiete

Isotrope Lösungen (L_1 und L_2)

Transparente, flüssige Phasen, die unter dem Polarisationsmikroskop optische Leere aufweisen.

Isotrope Gele (G)

Hochviskose, thixotrope Präparate von streichfähiger Konsistenz, die optisch leer und isotrop sind. Die Systeme weisen beim Anstoßen des Gefäßes einen typischen, hör- sowie fühlbaren Resonanzeffekt auf und stellen Mikroemulsionsgele dar.

Hexagonale Phase (M)

Semitransparente Gele von zäher Konsistenz, die optisch anisotrop sind und im Polarisationsmikroskop die typischen Texturen hexagonaler Phasen aufweisen.

Lamellare Phase (N)

Semitransparente, zähflüssige bis gallertartige Produkte, die polarisationsoptisch aktiv sind und charakteristische Texturen der Lamellarphase zeigen.

Mehrphasensysteme

Flüssige Emulsionen (1)

Weißer Präparate von flüssiger Konsistenz, deren dispergierte Phase als Tröpfchen mikroskopisch erkennbar ist. Die Produkte sind polarisationsoptisch inaktiv.

Cremes (2) mit ambiphilem Erscheinungsbild

Weißer Präparate von streichfähiger Konsistenz mit feindispersierter innerer Phase, die mikroskopisch nicht mehr als Tröpfchen erkennbar ist. Polarisationsfarben werden auch nach Lagerung nicht beobachtet.

O/W-Cremes (5)

Weiße Produkte von streichfähiger Konsistenz mit feindispersierten, mikroskopisch sichtbaren Paraf-fintröpfchen. Die Präparate zeigen keine polarisationsoptische Aktivität.

Anisotrope Gele (3 und 4)

Weißliche, jedoch durchscheinende Produkte von streichfähiger bis zähflüssiger Konsistenz, die optisch anisotrop sind. Die Präparate weisen im Polarisationsmikroskop kein einheitliches Erscheinungsbild auf, sondern eine Mischung aus Texturen der reinen Phasen.

Zweiphasig-Ölige Produkte (6)

Instabile Produkte, die sich in zwei Phasen unterschiedlicher Konsistenz auftrennen.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

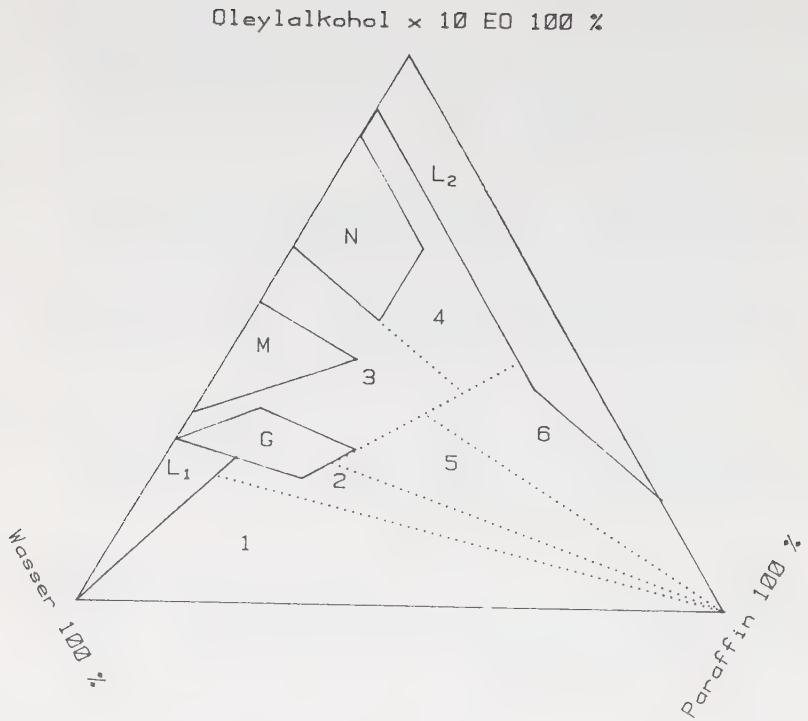


Abb. 19 Phasengebiete beim ternären Gemisch
Oleylalkohol $\times 10$ EO/Wasser/Paraffin

Einphasengebiete

- L_1 : isotrope wässrige Phase
- L_2 : isotrope ölige Phase
- G : isotrope Gelphase
- M : hexagonale Phase
- N : lamellare Phase

Mehrphasengebiete

- 1: flüssige Emulsionen
- 2: Cremes mit ambiphilem Erscheinungsbild
- 3: zähe anisotrope Gele
- 4: weiche anisotrope Gele
- 5: O/W-Cremes
- 6: zweiphasig-ölige Produkte

Beschreibung der auftretenden Phasengebiete

Zunächst fällt auf, daß Ein- und Mehrphasensysteme auftreten, wobei die Ersteren in diesem Zusammenhang besonders interessieren, weil darunter die beschriebenen flüssigkristallinen Phasen zu finden sind.

Einphasengebiete

Als optisch isotropes Einphasengebiet erkennt man im Bereich niedriger Paraffingehalte (max. 10 %) und einer Tensidkonzentration von 0 bis 30 % den Existenzbereich einer isotropen Lösung (L_1). Es handelt sich hier um mizellare Lösungen, Solubilisate und flüssige Mikroemulsionen. Mit zunehmender Tensidkonzentration wird das Aufnahmevermögen für Paraffin in diesem Bereich unter Viskositätszunahme deutlich gesteigert.

In Richtung höherer Tensidgehalte schließt sich ein Gebiet isotroper Gele (G) an, die - wie erwähnt - als Mikroemulsionsgele bezeichnet werden. Interessant ist hier die Beobachtung, daß die Existenz dieser Phase offensichtlich an die Gegenwart einer unpolaren Komponente gebunden ist, denn mit Ausnahme eines Punktes auf dem linken Dreiecksschenkel bei einer Tensidkonzentration von 30 % findet man hier praktisch nur ternäre Mischungen. Die völlig transparenten Gele sind durch Tensidgehalte zwischen 30 und 40 % sowie Paraffinkonzentrationen bis maximal 28 % gekennzeichnet.

Im Bereich geringer Wassergehalte (max. 10 %) findet man eine zweite isotrope Lösung (L_2), die öligen Charakter aufweist und relativ unempfindlich auf Paraffinzusatz reagiert. Das flüssige Paraffin ist partiell im Tensid löslich, nicht aber umgekehrt, denn es fehlt ein Einphasengebiet in der "Paraffinecke" des Phasendreiecks.

Zusätzlich sind zwei weitere Einphasengebiete (M und N) erkennbar, die sich von den bisher genannten schon rein visuell durch ihre Trübung unterscheiden. Im Polarisationsmikroskop zeigen sie Interferenzfarben und typische Texturen.

Im Bereich (M), der durch Tensidkonzentrationen von 35 bis 45 % sowie Paraffinanteile von 0 bis 20 % gekennzeichnet ist, werden polarisationsmikroskopisch flächenhafte Strukturen (Abb. 20) beobachtet, welche in dicker Schicht (Abb. 21) die für eine Hexagonalphase charakteristische Schuppentextur zeigt.



Abb. 20 Polarisationsmikroskopische Textur im Phasen-
gebiet M in dünner Schicht. $\longleftrightarrow$ 30 μ m



Abb. 21 Polarisationsmikroskopische Textur im Phasen-
gebiet M in dicker Schicht. — 15 µm

Bei höheren Tensidgehalten von 65 bis 85 % und ähnlichen Paraffinkonzentrationen (Bezirk N) kann man polarisations-
optisch eine Lamellarphase an ihrer typischen Schichten-
textur erkennen (Abb. 22).

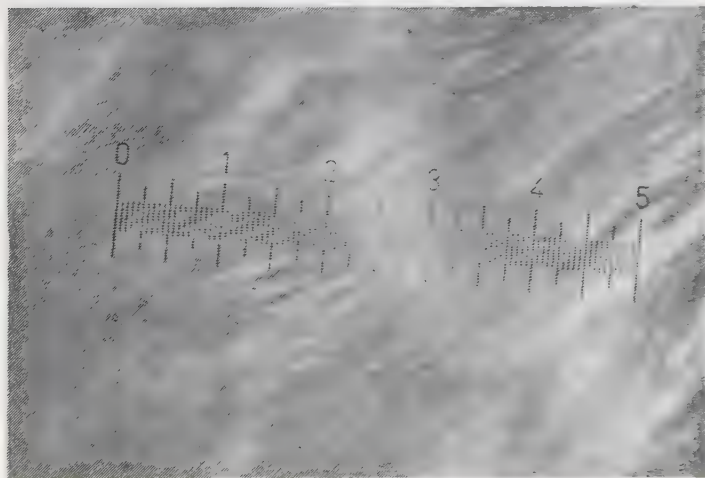


Abb. 22 Polarisationsmikr. Bild im Phasengebiet N.
— 5 µm

Mehrphasengebiete

Mehrphasengebiete sind in der Regel bei höheren Paraffinkonzentrationen oder zwischen den reinen Phasen anzutreffen.

Bei einem Tensid/Wasser-Verhältnis zwischen 0/100 und 25/75 im Existenzgebiet der mizellaren Lösung führt eine Konzentrationserhöhung des Paraffins zu flüssigen Emulsionen (1). Das nicht solubilisierte Paraffin ist in Form fein verteilter Tröpfchen zu erkennen (s. Abb. 23).

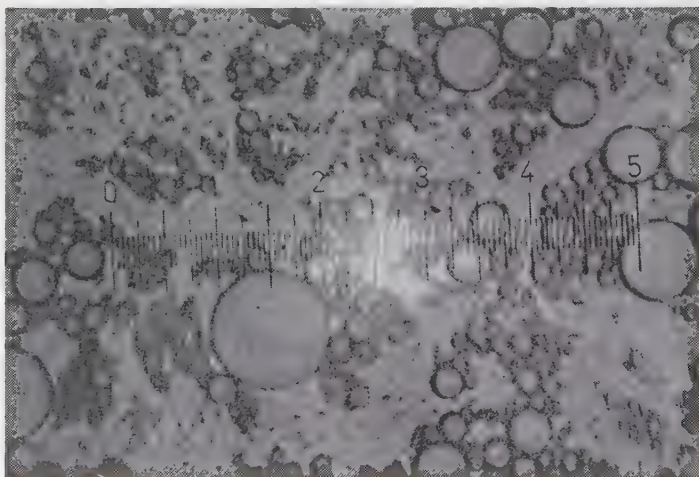


Abb. 23 Polarisationsmikroskopisches Bild aus dem Gebiet der flüssigen Emulsionen. $\longleftrightarrow$ 30 μm

Benachbart sind bei einem Tensid/Wasser-Verhältnis zwischen 25/75 und 25/65 Produkte von halbfester Konsistenz (Gebiet 2). Wie in Abbildung 24 zu erkennen ist, hat der Dispersitätsgrad zugenommen, und die Proben zeigen das Erscheinungsbild ambiphiler Cremes (76,77).

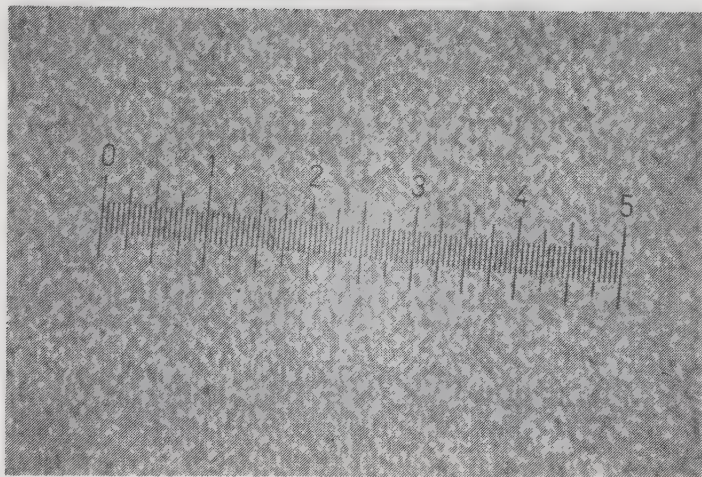


Abb. 24 Polarisationsmikroskopisches Bild aus dem Gebiet der Cremes mit ambiphilem Aussehen.
 — 15 μ m

Bei einem Tensid/Wasser-Verhältnis von 35/65 bis 55/45 (Gebiet 5) resultieren O/W-Cremes, die durch eine gewisse Elastizität gekennzeichnet sind. Im Polarisationsmikroskop sind Öltröpfchen in einer isotropen Matrix zu erkennen (s. Abb. 25).

Die Cremes wiesen makroskopisch ein völlig gleichmäßiges Aussehen auf, obwohl aus dem mikroskopischen Erscheinungsbild der Eindruck von inhomogenen Produkten entstehen könnte.

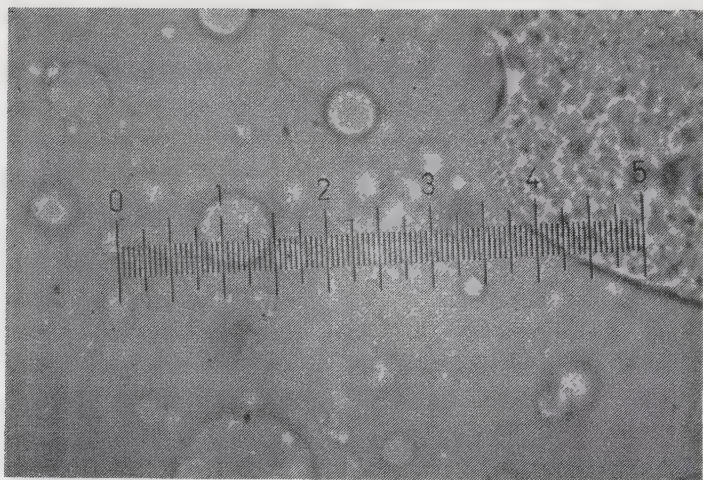


Abb. 25 Polarisationsmikroskopisches Bild aus dem Gebiet der O/W-Cremes. $\longleftrightarrow$ 15 μ m

Bei einem noch höheren Tensid/Wasser-Verhältnis ($> 55/45$) resultierten im Paraffinkonzentrationsbereich über 45 - 50 % instabile, zweiphasig-ölige Produkte (Gebiet 6).

Wie Abbildung 26 zeigt, ist hier eine homogene tröpfchenartige Verteilung des Paraffins nicht möglich.

Im Gegensatz zum Gebiet 5 tritt hier bereits unmittelbar nach Herstellung Koaleszenz, verbunden mit einer sichtbaren Phasentrennung ein.

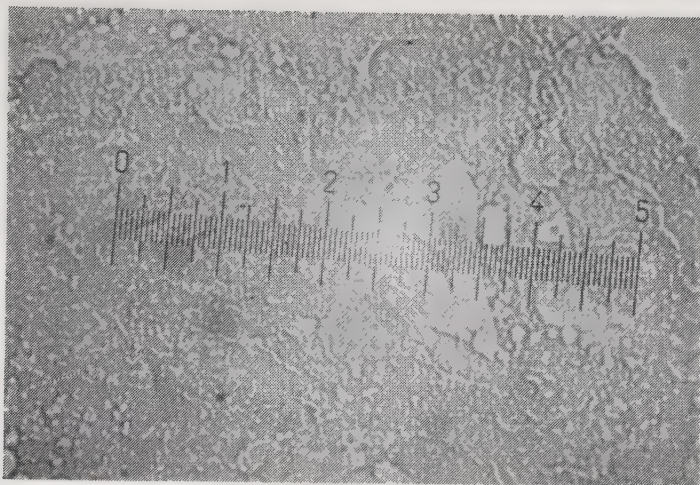


Abb. 26 Polarisationsmikroskopisches Bild aus dem Gebiet der zweiphasig öligen Produkte. $\longleftrightarrow$ 30 μm

In den Bereichen 3 und 4, welche die flüssigkristallinen Phasen trennen, treten gelartige Mehrphasengebiete auf, die polarisationsmikroskopisch eine Mischung aus den Texturen der jeweils benachbarten Phasen erkennen lassen. Nach Überschreitung deren Existenzgrenzen in Richtung höherer Paraffinkonzentrationen ist zusätzlich mechanisch inkorporiertes Paraffin in Form unregelmäßiger, isotroper Bezirke zu erkennen.

Im Bereich um das Existenzgebiet der hexagonalen Phase (M) resultieren dann zähe anisotrope Gele (3), während in Nachbarschaft zur Lamellarphase (N) weiche anisotrope Gele (4) auftreten.

Die charakteristischen Eigenschaften der Produkte aus den beschriebenen Phasengebieten sind in der folgenden Tabelle noch einmal kurz zusammengefaßt:

Gebiet	Opt. Isotropie	Transparenz	Homogenität	Thixotropie
L ₁	+	+	+	-
L ₂	+	+	+	-
G	+	+	+	+
M	-	-	+	+
N	-	-	+	-
1	+	-	+	-
2	+	-	+	+
3	-	-	+	+
4	-	-	+	-
5	+	-	+	+
6	+	-	-	-

Tabelle 2: Eigenschaften der im Dreiphasendiagramm auftretenden Produkte

Schon früher sind andere Dreikomponentensysteme mit Polyoxyethylen-10-oleylether als Tensid untersucht worden (78). Diese machen jedoch eigene Untersuchungen nicht entbehrlich. Vielmehr wird deutlich, daß schon der Einsatz unterschiedlicher lipophiler Komponenten zu völlig abweichenden Verhältnissen führt:

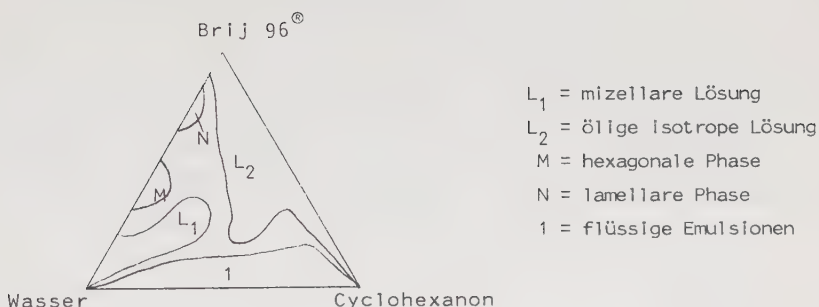


Abb. 27 Dreikomponentensystem Brij 96 /Wasser/Cyclohexanon nach LO et al. (78)

Die wechselseitigen Einflüsse der Mischungskomponenten sind so komplex, daß eine Erfassung solcher Systeme nur aufgrund theoretischer Überlegungen nicht möglich ist. Daher wird in jedem Einzelfall die Erstellung eines Dreiphasendiagramms erforderlich, um die quantitativen und qualitativen Verhältnisse exakt zu beschreiben.

4.4.1. Vergleichende Untersuchungen der auftretenden Mesophasen

Zur Bestätigung und Ergänzung der bisherigen Untersuchungsergebnisse mußten nun weitere physikalische Methoden herangezogen werden, die eine Charakterisierung und Differenzierung der einzelnen Mesophasen ermöglichen sollten.

4.4.1.1. Rheologische Untersuchungen

Unter Einsatz eines Rotationsviskosimeters mit Platte-Kegel-Meßeinrichtung wurden die Fließkurven jeweils eines typischen Vertreters der isotropen Gelphase (G), der Hexagonalphase (M) und der Lamellarphase (N) bestimmt.

Die vermessenen Proben hatten folgende Zusammensetzung:

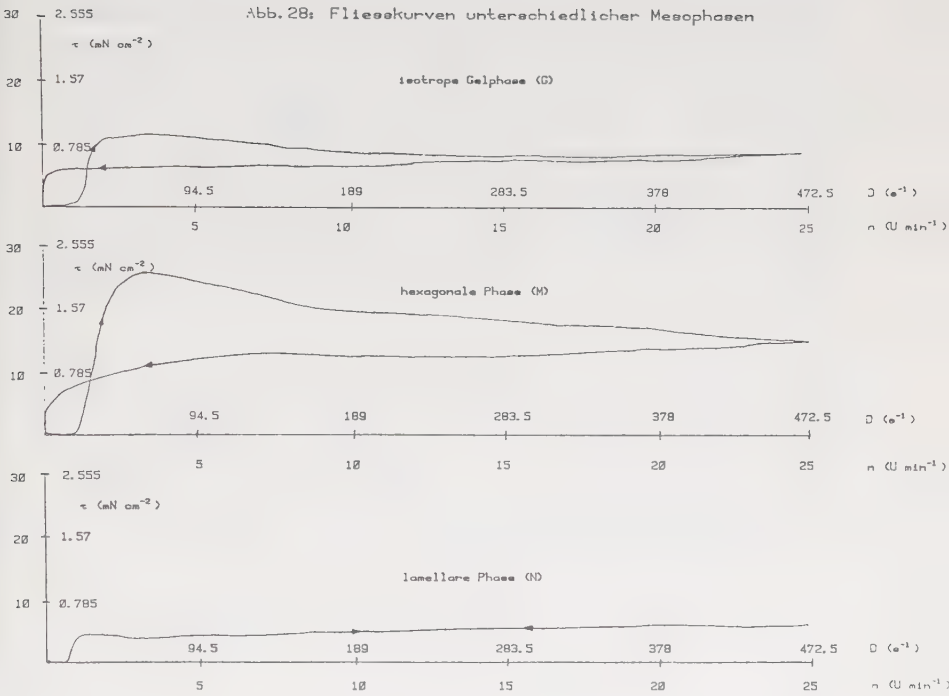
	(L)	(H)	(G)
Oleylalkohol x 10 EO	68,6 T	42,8 T	30,0 T
dickfl. Paraffin	11,4 T	7,2 T	5,0 T
Wasser	20,0 T	50,0 T	65,0 T

Wie aus Abbildung 28 zu ersehen ist, können die verschiedenen Mesophasen rheologisch klar differenziert werden.

Die lamellare Phase N ist durch ihr pseudoplastisches Fließverhalten mit niedriger Fließgrenze und geringer Viskosität gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu weisen die hexagonale M und die isotrope Gelphase G thixotropes Fließverhalten auf und besitzen damit ein wesentliches Kennzeichen von Gelen.

Die hexagonale Phase M zeichnet sich gegenüber der isotropen Gelphase G durch eine wesentlich höhere Fließgrenze und Viskosität sowie stärkere Thixotropie aus.

Abb. 28: Fließkurven unterschiedlicher Mesophasen



4.4.1.2. Differentialthermoanalytische Untersuchungen

Thermoanalytische Verfahren haben sich in der Pharmazie schon lange bewährt. Bekanntlich ziehen die Arzneibücher spezifische Schmelz- oder Siedepunkte von Substanzen zu deren Identifizierung und Reinheitsprüfung heran und lassen das physikalisch-chemische Verhalten der Stoffe (z.B. Schmelzen, Erstarren oder Sieden) als Funktion der Temperatur untersuchen. Manche thermodynamischen Vorgänge, die nur mit einer geringen Wärmetönung verbunden sind, z.B. Phasen- und Modifikationsumwandlungen, sind nur mit empfindlichen Methoden nachweisbar, wobei eine Differenzmessung zwischen der Probe und einer inerten Referenz unter gleichen Versuchsbedingungen erfolgt. Ein solches Bestimmungsverfahren ist die Differentialthermoanalyse (DTA).

Ausgangsfrage war, ob die genannten Mesophasen selbst oder möglicherweise auch ihre Mischungen bei der DTA ein unterschiedliches Verhalten zeigen und dadurch gekennzeichnet werden können. Es wurden die reinen Phasen (mizellare Lösung L_1 , isotropes Gel G, hexagonale M und lamellare Phase N) sowie ein Mischpräparat, in dem die lamellare und hexagonale Phase nebeneinander vorliegen, untersucht.

Die Proben liegen, wie schon die zuvor rheologisch untersuchten, auf einer Suchgeraden, welche alle Einphasengebiete durchquert (s. Abb. 29).

Dabei ist das Tensid/Paraffin-Verhältnis konstant 85,7/14,3 und der Wassergehalt variabel.

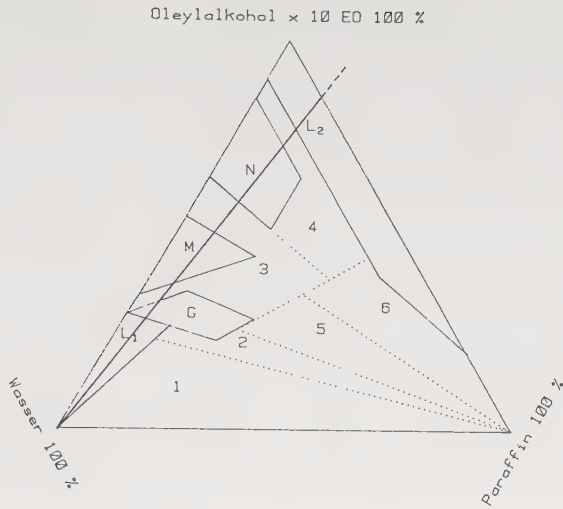
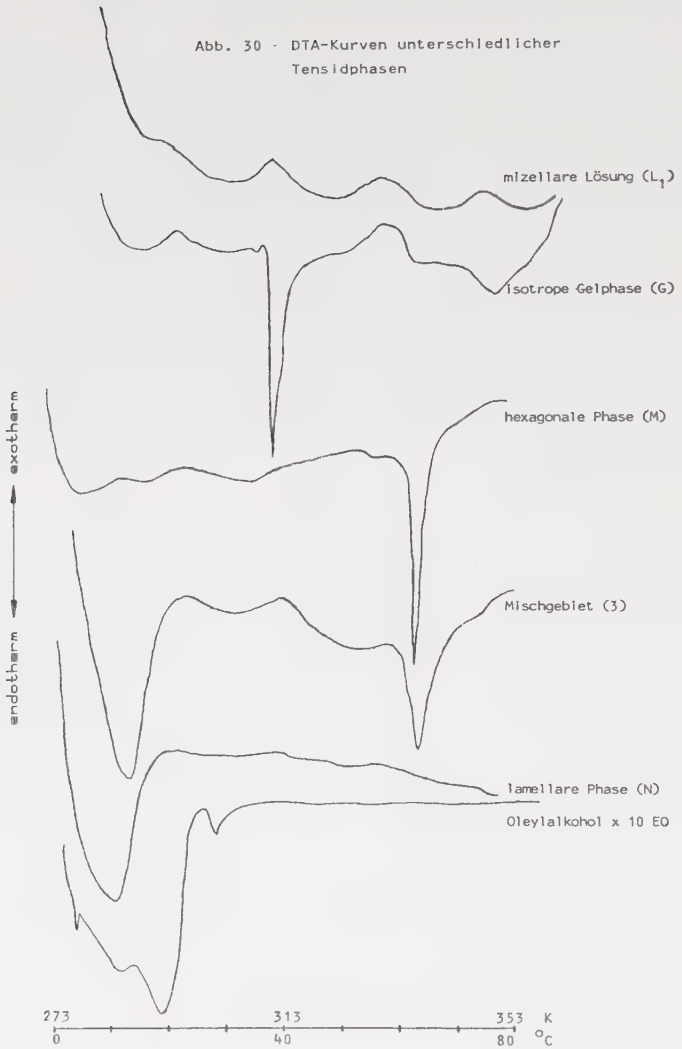


Abb. 29 Suchgerade im Dreikomponentensystem

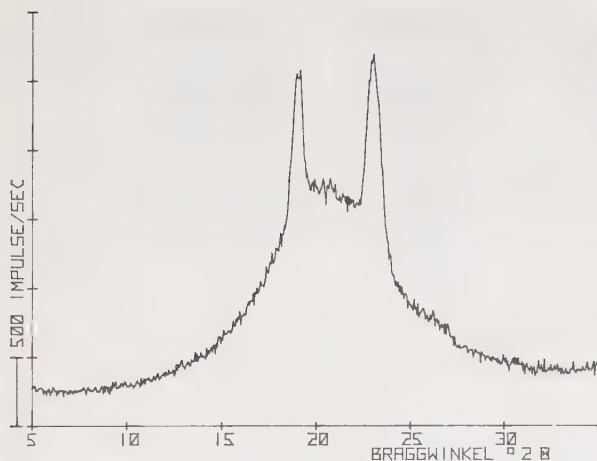
Diskussion der DTA-Kurven

Abbildung 30 zeigt die DTA-Kurven der untersuchten Proben.

Abb. 30 - DTA-Kurven unterschiedlicher
Tensidphasen



Das reine Tensid ist durch einen Schmelzpeak mit Maximum bei 292 K (19 °C) und zwei vorgelagerten Schultern sowie ein kleineres endothermes Signal bei 302 K (29 °C) gekennzeichnet. Unterhalb 292 K (19 °C) liegt ein rein kristalliner Ordnungszustand vor, denn es treten Röntgenreflexe im Weitwinkelbereich auf (s. Abb. 31a).



2θ	I/I_0	$d \text{ \AA}$
19.15	95.6	4.631
23.05	100.0	3.855

Abb. 31a Röntgendiffraktogramm von Olexalalkohol x 10 EO bei 288 K (15 °C)

Zwischen 293 und 301 K (20 - 28 °C) sind im Polarisationsheiztischmikroskop noch anisotrope Nadeln zu erkennen (s. Abb. 13), die beim Signal 302 K (29 °C) schmelzen. In diesem Temperaturintervall sind demnach die Kriterien für flüssigkristalline Zustände erfüllt. Die Zubereitung aus dem Bereich der lamellaren Phase (N) ist durch ein endothermes Signal mit Maximum bei 284 K (11 °C) gekennzeichnet. Hier liegt nicht der Schmelzbereich der lamellaren Struktur, denn im Polarisationsmikroskop sind ihre typischen Texturen auch oberhalb dieser Temperatur zu beobachten. Vielmehr findet

ein Übergang von kristallinen in den flüssigkristallinen Zustand statt. Unterhalb 284 K (11 °C) treten nämlich im Weitwinkelbereich die aus Abbildung 31a bekannten Röntgenreflexe auf. Derartige kristallin-lamellare Strukturen werden in der Literatur (65) als "crystalline gel phase" bezeichnet (s. Abb. 31b).

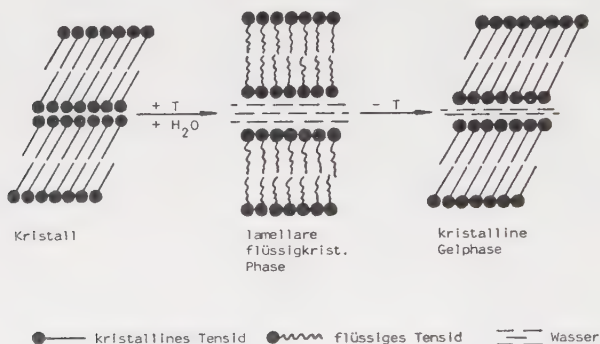


Abb. 31b Schematisches Modell der Bildung lamellarer Mesophasen und kristalliner Gelphasen

Die Kurve aus dem Existenzgebiet der hexagonalen Phase (M) zeigt einen scharfen Schmelzpeak bei 335 - 336 K (62-63 °C).

Die DTA-Kurve des Präparates aus dem Mischgebiet (3), in dem sowohl lamellare als auch hexagonale Bereiche - polarisationsmikroskopisch erkennbar - vorliegen, sind durch die typischen Signale beider Phasen gekennzeichnet. Zusätzlich tritt ein weiterer exothermer Vorgang bei 313 K (40 °C) auf, der polarisationsmikroskopisch als partieller thermotroper Übergang hexagonal/lamellar identifiziert werden konnte.

Im Kurvenverlauf der isotropen Gelphase (G) ist ein bei den anderen Systemen nicht beobachteter, scharfer Schmelzpeak

bei 310 K (37 °C) erkennbar. Die übrigen, schon bekannten endothermen Signale sind vergleichsweise schwach ausgeprägt. Obwohl auch hier ein exothermer Vorgang bei ca. 329 K (56 °C) auftritt, ist ein Phasenübergang im Polarisationsheiztischmikroskop nur am Rande des Deckglases - also bei Wasserverdunstung - zu beobachten, der sich möglicherweise auch im DTA-Tiegel an der Probenoberfläche abspielt.

Der Kurvenverlauf der mizellaren Lösung (L_1) läßt erwartungsgemäß im Gegensatz zu den gelförmigen Produkten keine ausgeprägten Signale erkennen.

Während Cremesysteme mit kristallinen Gerüstbildnern noch die DTA-Signale der reinen Emulgatoren erkennen lassen (77, 79), treten bei den hier untersuchten Mesophasen bei Raumtemperatur völlig andere Ordnungszustände auf, die ein unterschiedliches thermisches Verhalten zeigen und differentialthermoanalytisch identifiziert werden können.

Die im Vordergrund des Interesses stehenden Mikroemulsionsgele (G) weisen ein charakteristisches, endothermes Signal bei 308 - 313 K (35 - 40 °C) auf; dies konnte auch für analoge Systeme mit anderen nichtionischen Komponenten nachgewiesen werden. In allen untersuchten Fällen war bei Mikroemulsionsgelen ein endothermes Signal im Temperaturbereich unterhalb des Schmelzpeaks der hexagonalen Phase erkennbar.

4.4.1.3. Konduktometrische Untersuchungen

Messungen der spezifischen Leitfähigkeit von Dermatika basieren auf der Beobachtung, daß Wasser als kohärente, äußere Phase den elektrischen Strom leitet und unpolare Phasen isolierend wirken. Auch Unterschiede im Dispersitätsgrad sind u.U. mit dieser Methode feststellbar, wie HOLZNER (80) nachweisen konnte.

Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen sollten klären, ob eine Charakterisierung und Differenzierung der einzelnen Tensidphasen mittels ihrer spezifischen Leitfähigkeit ebenfalls möglich ist.

Messung der spezifischen Leitfähigkeit in Abhängigkeit vom Wassergehalt

Zur Untersuchung einer Abhängigkeit der spezifischen Leitfähigkeit vom Wassergehalt wurden Proben hergestellt, die alle auf der in Abbildung 29 dargestellten Suchgeraden liegen. Das Tensid/Paraffin-Verhältnis war konstant, der Wassergehalt wurde von 0 bis 80 % variiert. In Abbildung 32 sind die einen Tag nach Herstellung bei 293 K (20 °C) ermittelten spezifischen Leitfähigkeitswerte gegen den Wassergehalt aufgetragen.

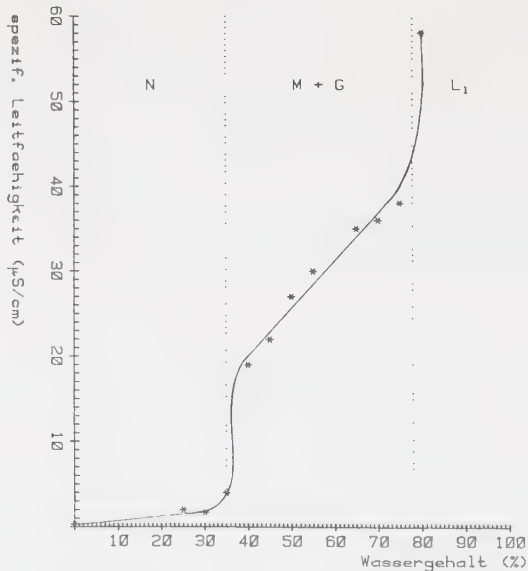


Abb. 32 Spezifische Leitfähigkeit von Tensid-Paraffin-Mischungen in Abhängigkeit vom Wassergehalt

Dabei wies der gelbildende Bereich sprunghafte Übergänge sowohl zu den Zubereitungen mit hohem als auch zu denen mit niedrigem Wassergehalt auf.

Bei Systemen mit lamellarer Struktur (N, maximal 35 % Wassergehalt) liegt das Wasser offensichtlich nicht kohärent, sondern durch isolierende Lipidschichten getrennt vor. Es ist daher verständlich, daß die gemessenen Leitfähigkeitswerte nicht nennenswert über denen des verwendeten destillierten Wasser ($1,7 \mu\text{S}$) liegen. Bei 40 % Wassergehalt erfolgt ein abrupter Sprung der Werte, die dann bis 75 % Wassergehalt praktisch linear ansteigen.

In diesem Bereich, der die hexagonale und die isotrope Gelphase (M und G) repräsentiert, verhält sich die Leitfähigkeit offensichtlich proportional zur inkorporierten Wassermenge. Die Systeme (L_1) mit mehr als 75 % Wasser zeigen erneut einen sprunghaften Anstieg der Leitfähigkeitswerte.

Der Kurvenverlauf stellt ein anschauliches Spiegelbild der Einflüsse von Struktur und Viskosität der vermessenen Systeme dar. Während im Bereich der lamellaren Phase (N) die Struktur einer Stromleitung entgegensteht, zeigt sich im Bereich höheren Wassergehalts der Viskositätsabfall in einer stetig verminderten Behinderung der Teilchenbeweglichkeit und damit steigender Leitfähigkeit.

Im Grenzbereich der Gelbildung von 65 - 70 % Wassergehalt macht sich der Struktur- bzw. Viskositätsverlust besonders stark bemerkbar. Hexagonale (M) und isotrope Gelphase (G) können mit dieser Methode jedoch nicht klar voneinander abgegrenzt werden.

Messung der spezifischen Leitfähigkeit in Abhängigkeit von der Temperatur

Wie die differentialthermoanalytischen Untersuchungen gezeigt hatten, weisen die verschiedenen flüssigkristallinen Tensidphasen unterschiedliche Schmelzbereiche auf. Da die strukturbildenden Elemente in diesen Temperaturbereichen kollabieren, erschien die Frage gerechtfertigt, ob die verschiedenen Phasen auch über den temperaturabhängigen Verlauf der Leitfähigkeit charakterisiert werden können.

Bei den Untersuchungen wurden vier Zubereitungen als typische Vertreter unterschiedlicher Tensidphasen bei Temperaturkompensation vermessen:

- Eine mizellare Lösung L_1
- eine mit hexagonaler Struktur M
- eine mit lamellarer Struktur N
- ein isotropes Gel (Mikroemulsionsgel) G.

Die gelförmigen Proben hatten die gleiche Zusammensetzung, wie die bei den rheologischen Messungen (Kap. 4.4.1.1., Seite 60) beschrieben; die mizellare Lösung bestand aus 5 % Tensid in Wasser.

In Abbildung 33 sind die gemessenen Leitfähigkeitswerte über der Temperatur dargestellt.

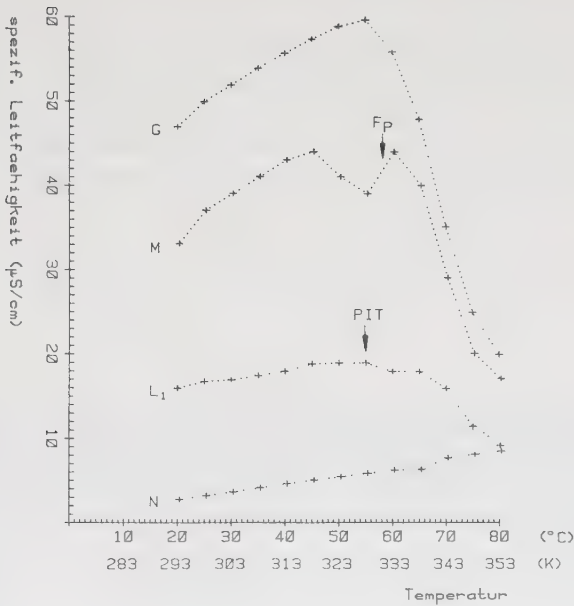


Abb. 33 Spezifische Leitfähigkeit unterschiedlicher Tensidphasen in Abhängigkeit von der Temperatur

Der Kurvenverlauf der mizellaren Lösung (L_1) zeigt im Temperaturbereich von 293 - 318 K (20 - 45 °C) einen Anstieg der spezifischen Leitfähigkeit mit einem Plateau bei 318 - 328 K (45 - 55 °C), dem bei höheren Temperaturen ein starker Abfall folgt. Der erste Teil der Kurve wird durch einen temperaturbedingten Viskositätsabfall geprägt. Im Bereich des Plateaus (318 - 328 K) liegt die Phaseninversionstemperatur (PIT) des Tensids. Durch die temperaturinduzierte Dehydratation des hydrophilen Tensidanteils (endothermer Prozeß) nimmt die Löslichkeit des Gesamtmoleküls ab, es fällt - an der eintretenden Trübung erkennbar - aus; die spezifi-

sche Leitfähigkeit der Lösung nimmt infolgedessen ab.

Ähnlich verhält sich das isotrope Gel (G). Bis zur PIT erfolgt ein stärker ausgeprägter, kontinuierlicher Anstieg der Kurve mit anschließendem rascherem Abfall. Erstaunlicherweise beeinflußt die Gelstruktur des Systems die Leitfähigkeitswerte nicht, denn ihr Schmelzbereich bei 308 - 313 K (35 - 40 °C) macht sich im Kurvenverlauf nicht bemerkbar.

Auch bei der Zubereitung mit hexagonaler Struktur (M) ist ein Anstieg und späterer Abfall im Kurvenverlauf erkennbar. Im Unterschied zu den anderen Systemen zeigt sie jedoch bei Temperaturen zwischen 318 und 333 K (45 - 60 °C) ein abweichendes Verhalten. Wie aus DTA-Untersuchungen und Beobachtungen im Polarisationsheiztischmikroskop hervorgeht, liegt hier der Schmelzbereich des Systems.

Der Strukturverlust macht sich offensichtlich durch einen Abfall der spezifischen Leitfähigkeit bemerkbar. Nach Abschluß dieses Vorgangs erhält die Kurve wieder den bekannten Verlauf.

Die Zubereitung mit lamellarer Struktur (N) zeigt bei Temperaturerhöhung einen kontinuierlichen Anstieg der spezifischen Leitfähigkeit. Hier übt nur der Viskositätsabfall einen Einfluß aus. Da das Tensid in diesem Fall keinen positiven Beitrag zur Leitfähigkeit des Systems leistet, macht sich die PIT im Kurvenverlauf nicht bemerkbar.

Wie diese Untersuchungsergebnisse zeigen, ist die Methode zur Differenzierung der verschiedenen Tensidphasen gut geeignet. Dabei zeigen die Kurvenverläufe der mizellaren Lösung (L_1) und des isotropen Gels (G) eine gewisse Analogie, was auf eine Verwandtschaft beider Systeme hinweist.

4.4.1.4. Röntgendiffraktometrische Untersuchungen

Mit einer Kiessig-Kamera wurden Röntgenkleinwinkelaufnahmen jeweils eines exemplarischen Vertreters der Mikroemulsionsgele (G), der Hexagonalphase (M) und der Lamellarphase (N) durchgeführt. Der Präparat-Filmabstand betrug 420 mm, die Belichtungszeit 48 h. Weitere Einzelheiten können dem Anhang (Kap. 8.2.7.) entnommen werden.

Abbildung 34 - 36 zeigt die Röntgendiffraktogramme der untersuchten Proben.

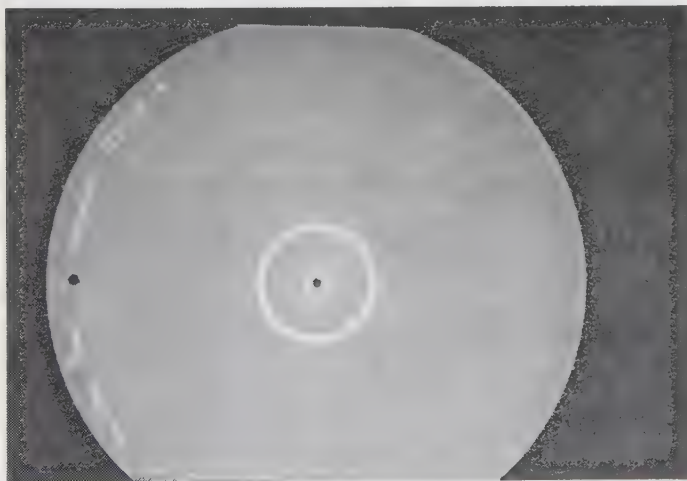


Abb. 34 Kiessig-Aufnahme der lamellaren Phase N



Abb. 35 Kiessig-Aufnahme der hexagonalen Phase (M)

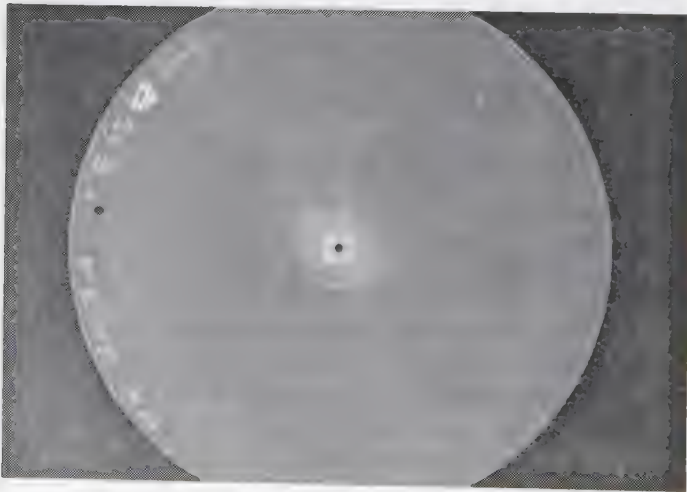


Abb. 36 Kiessig-Aufnahme des isotropen Gels (G)
(Mikroemulsionsgel)

Die Lamellarphase (N) (Abb. 34) zeigt einen starken Reflex mit einem Durchmesser $D = 21,0$ mm sowie zwei schwache mit $D = 19,5$ und $10,5$ mm.

Die Hexagonale Phase M (Abb. 35) ist durch vier Interferenzringe gekennzeichnet, von denen der mit $14,1$ mm Durchmesser deutlich und die mit $11,7$, $23,5$ sowie $37,0$ mm nur schwach erkennbar sind.

Das isotrope Gel G (Abb. 36) zeigt ebenfalls vier Reflexe mit $D = 10,0$, $14,1$, $16,0$ und $18,6$ mm, wobei die beiden äusseren nur geringe Intensitäten aufweisen.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Zusammensetzung (%)			Phase	Bragg sche Abstände (Å)
Tensid - Wasser - Paraffin				
68,6	20	11,4	N	61,7; 67,5; 123,3;
42,8	50	7,2	M	35,1; 55,2; 91,8; 110,78
30	65	5	G	68,9; 80,9; 91,9; 129,5

Tabelle 3: Bragg sche Abstände der Proben verschiedener Phasenzugehörigkeit

Im Weitwinkelbereich wiesen die Präparate nur einen breiten, diffusen Reflex (Halo) auf, dessen Maximum ein Bragg scher Abstand von $4,5 \text{ \AA}$ zugeordnet werden kann (vergl. Abb. 5) und der auch beim flüssigen Paraffin auftritt.

Alle hier untersuchten Proben zeigen die charakteristischen Merkmale flüssigkristalliner Zustände, nämlich das Fehlen eines hohen Ordnungsgrades bei größeren Braggwinkeln und das Auftreten von Reflexen im Niederwinkelbereich, denen größere Abstände zuzuordnen sind.

Die Intensität und Anzahl der erhaltenen Reflexe ist jedoch zum Teil relativ gering. Zudem wurden, je nach Positionierung der Kapillaren im Probenhalter (vertikal oder horizontal), Textureffekte beobachtet. Dies könnte auf eine Erwärmung der Proben durch Absorption während der Aufnahme hindeuten. Daher ist die Erstellung eines Strukturmodells anhand der erhaltenen Daten durch Vergleich mit literaturbekannten Systemen problematisch.

Wenn auch für konkrete Aussagen über die Struktur von Mikroemulsionsgelen zusätzliche Untersuchungen notwendig waren, so konnte doch mit dieser Methode der Nachweis für das Vorliegen flüssigkristalliner Ordnungszustände erbracht werden.

5. Das isotrope Gel (Mikroemulsionsgel)

Während die bisher durchgeführten, vergleichenden Untersuchungen der verschiedenen Mesophasen Verwandtschaften und Unterschiede der Systeme aufdecken sollten, waren nun die Existenzbedingungen und Eigenschaften der isotropen Gele selbst zu erforschen.

5.1. Untersuchungen zum Gelcharakter

Gele sind definiert als bikohärente, disperse Systeme fest/-flüssig (Lyogele) oder fest/gasförmig (Xerogele), wobei der Feststoff ein kohärentes, dreidimensionales Gerüst, das als Matrix oder Gelgerüst bezeichnet wird, ausbildet, in dem die zweite Phase, ebenfalls kohärent, fixiert ist. Zum Aufbau dieser Struktur müssen die gerüstbildenden Teilchen untereinander Bindungen ausbilden können, wobei je nach Bindungsart zwischen Hauptvalenz- und Nebenvalenzgelen unterschieden wird. In Nebenvalenzgelen, zu denen die meisten streichfähigen Arzneistoffsysteme gehören, werden die Bauelemente der Gerüstphase vor allem durch van der Waals'sche Kräfte und Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten. Solche Produkte gehen beim Erhitzen thermoreversibel in den Solzustand über.

Aber auch durch mechanische Beanspruchung wird das Gelgerüst abgebaut. Die flüssige Phase ist in der Regel in Form von Hydrat- bzw. Solvathüllen relativ fest an die Gerüststruktur fixiert.

5.1.1. Rheologische Untersuchungen

Wie aus vergleichenden Untersuchungen des Fließverhaltens der verschiedenen Tensid-Mesophasen hervorging, zeigen die isotropen Gele des Modellsystems zwei charakteristische Eigenschaften: Fließgrenze und Thixotropie.

Zur Auslösung des Fließvorgangs muß eine gewisse Mindestschubspannung (τ_0) einwirken, um die Haftkräfte der Matrix zu überwinden. Die Fließgrenze wird durch die elastischen Eigenschaften des Systems bzw. seines Gelgerüsts hervorgerufen. Auch thixotropes Fließverhalten, das der Fließkurve die Form einer Hystereseschleife verleiht, ist an die Existenz einer inneren Gerüststruktur gebunden.

Den Matrixabbau erkennt man besonders deutlich bei Messung der Viskosität des Systems als Funktion der Scherzeit.

Daher wurde eine Probe der isotropen Gelphase (Rezeptur 1) im Rotationsviskosimeter bei konstanter Umdrehungsgeschwindigkeit ($n = 50/\text{min}$) geschert. Abbildung 37 zeigt die Schubspannung (τ) des Präparates in Abhängigkeit von der Zeit.

Deutlich erkennbar ist ein für Gele charakteristischer Kurvenverlauf: In der Anfangsphase ein starker Abfall der Schubspannungswerte, die schließlich einem konstanten Endwert zustreben.

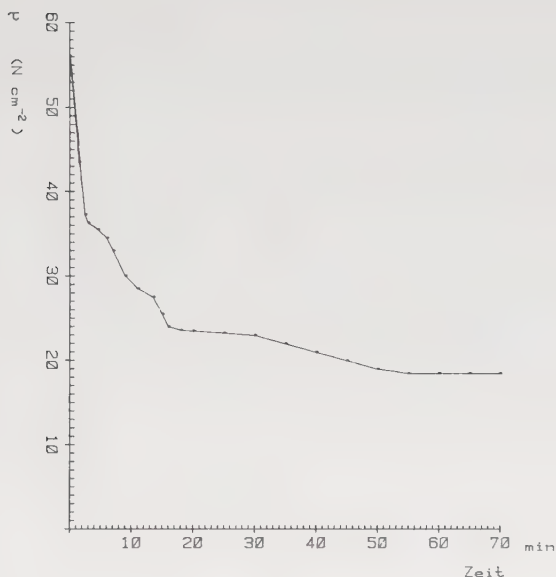


Abb. 37 Abnahme der Schubspannung in Abhängigkeit von der Zeit (Rezeptur 1)

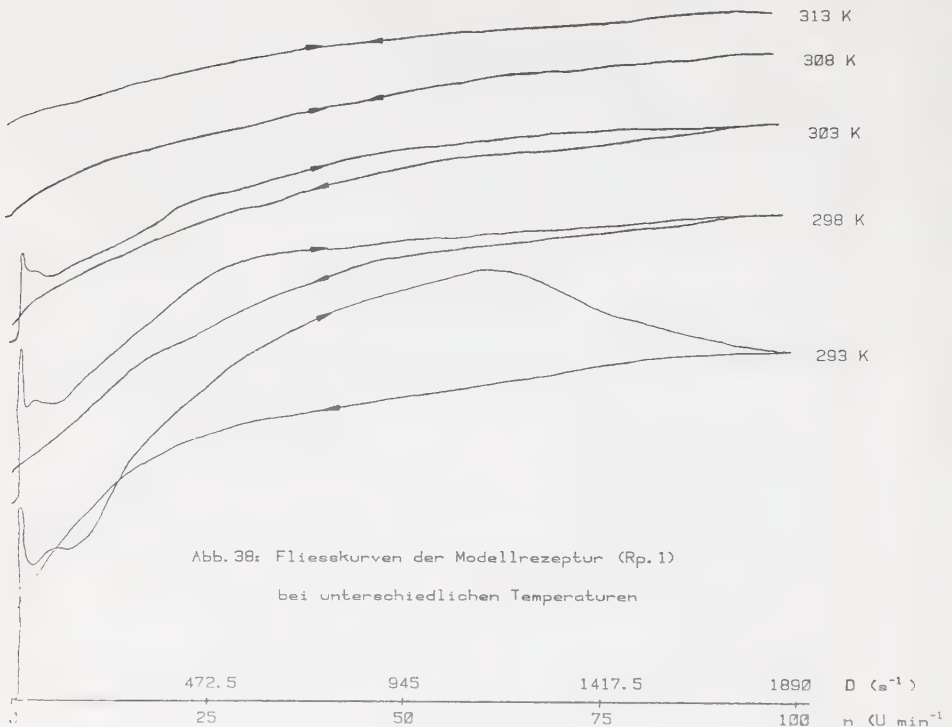
Bei Nebervalenzgelen ist ein solcher Strukturabbau nicht nur auf mechanischem Wege möglich. Die Haftkräfte zwischen den einzelnen Bauelementen des Gelgerüsts können auch durch Zufuhr thermischer Energie überwunden werden. Differentialthermoanalytische Untersuchungen hatten für das gleiche isotrope Gel einen scharfen Schmelzpeak bei etwa 308 K (35 °C) ergeben.

Nun war rheologisch zu überprüfen, ob dieses Signal tatsächlich den Schmelzbereich des Gelgerüsts anzeigt.

Der alleinige Nachweis einer Viskositätsabnahme mit steigender Temperatur ist dazu jedoch nicht ausreichend. Die Viskosität ist bekanntlich eine stark temperaturabhängige

Größe. Mit zunehmender kinetischer Energie der Teilchen werden diese beweglicher, wobei die Viskosität sinkt. Tritt jedoch zusätzlich ein temperaturabhängiger Übergang erster oder zweiter Ordnung auf, so weist dieser auf eine Änderung der inneren Struktur, z.B. die Zerstörung eines Gelgerüsts, hin (81).

Da in der Literatur keine entsprechende rheologische Untersuchungen zu finden waren, mußten zur Klärung der Frage, ob ein solcher Übergang bei Mikroemulsionsgelen rheologisch nachweisbar ist, die Fließkurven der Modellrezeptur (Rezeptur 1) im Temperaturbereich von 293 bis 313 K (20 - 40 °C) aufgezeichnet werden (siehe Abbildung 38).



Das System zeigt im unteren Bereich von 293 bis 303 K (20 - 30 °C) ein thixotropes Fließverhalten.

Mit steigender Temperatur nimmt das Ausmaß der Thixotropie deutlich ab und ist bei 308 K (35 °C) und darüber nicht mehr nachweisbar. In diesem Bereich weisen die Proben nur noch pseudoplastisches Fließverhalten auf.

Der sprunghafte Übergang zwischen 303 und 308 K (30 - 35 °C) wird noch deutlicher, wenn man aus den Fließkurven die Fließgrenze (τ_0) und die Endviskosität (η_E) am Umkehrpunkt zwischen Auf- und Abwärtskurve (Schergeschwindigkeit $D = 1890 \text{ s}^{-1}$) errechnet. Die so erhaltenen Werte sind in Abbildung 39 graphisch gegen die Temperatur aufgetragen.

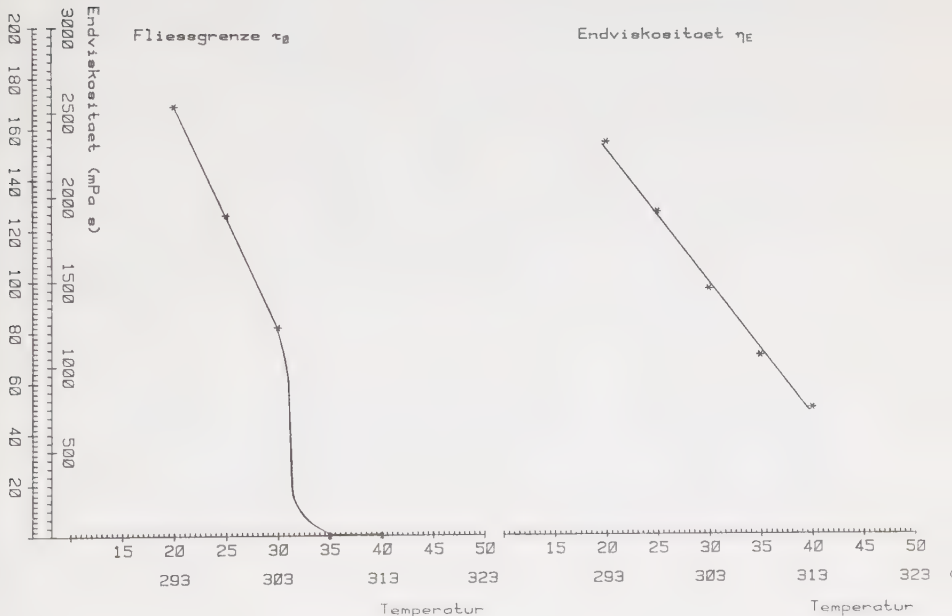


Abb. 39 Fließgrenze und Endviskosität der Modellrezeptur (Rp. 1) in Abhängigkeit von der Temperatur

Erwartungsgemäß weisen Fließgrenze und Endviskosität eine starke Temperaturabhängigkeit auf. Beide Meßgrößen nehmen mit steigender Temperatur praktisch linear ab. Bei den Werten der Fließgrenze ist jedoch zusätzlich im Bereich zwischen 303 und 308 K (30 - 35 °C) ein deutlicher Übergang erkennbar, der einen temperaturabhängigen Strukturzusammenbruch anzeigt.

Verständlicherweise tritt dieses Phänomen im Kurvenverlauf der Endviskosität (η_E) nicht auf, weil hier der Gerüstabbau schon mechanisch erfolgt ist.

5.1.2. Refraktometrische Untersuchungen

Zur Identifizierung und Reinheitsprüfung flüssiger oder streichfähiger Substanzen kann bekanntlich die Bestimmung ihres Brechungsindex herangezogen werden.

Im Rahmen der Untersuchungen über Strukturänderungen von Mikroemulsionsgelen bei Temperaturerhöhung sollte geprüft werden, ob auch mit dieser Methode der Nachweis eines veränderten Ordnungszustandes erbracht werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die gemessenen Werte stark temperaturabhängig sind und bei organischen Flüssigkeiten in der Regel eine Abweichung von ca. $5 \cdot 10^{-4}$ /Grad beobachtet wird (82).

Mit Hilfe eines temperierbaren Abbé-Refraktometers wurden die Brechungsindices der Modellrezeptur (Rezeptur 1) im Temperaturbereich zwischen 293 und 323 K (20 - 50 °C) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 40 graphisch dargestellt.

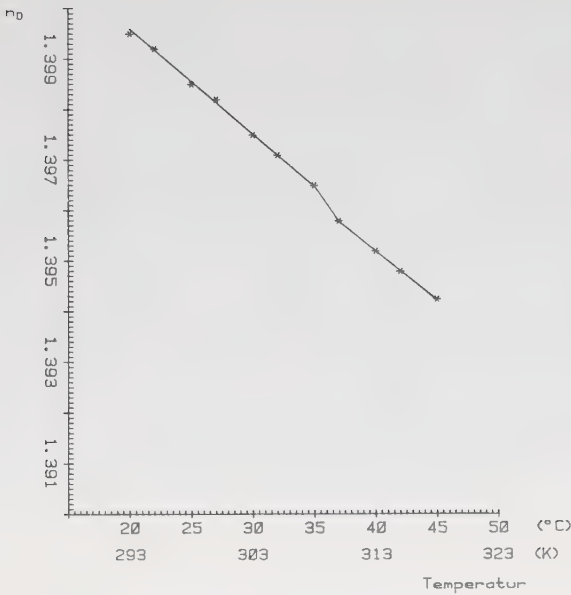


Abb. 40 Brechungsindex der Modellrezeptur (Rp. 1)
in Abhängigkeit von der Temperatur

Eine lineare Abhängigkeit des Brechungsindex von der Temperatur wird gut ersichtlich. Weniger ausgeprägt - aber eindeutig - ist ein im Bereich der thermischen Destruktion erkennbarer Übergang. Der "Schmelzvorgang" hat offensichtlich nur eine geringe Änderung des Brechungsindex zur Folge.

5.1.3. Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Aufgrund der bisher gewonnenen Daten war davon auszugehen, daß dem untersuchten Modellsystem bei Raumtemperatur eine Gelstruktur zukommt, die flüssigkristallinen Charakter aufweist. Damit war jedoch für präzise Strukturvorstellungen noch zu wenig über den strukturellen Feinbau bekannt.

Weiterreichende Aussagen über den kolloidchemischen Aufbau des Systems sollten elektronenmikroskopische Aufnahmen ermöglichen.

Über derartige Untersuchungen ist bisher in der pharmazeutischen Literatur nur wenig publiziert worden. Offenbar sind nur unter Verwendung einer relativ aufwendigen Präparationstechnik, der Gefrierbruch-Ätztechnik, die auch im vorliegenden Fall eingesetzt wurde, zuverlässige Ergebnisse zu erwarten.

Abbildung 41 zeigt die Replica einer Bruchoberfläche der Modellrezeptur (Rezeptur 1):

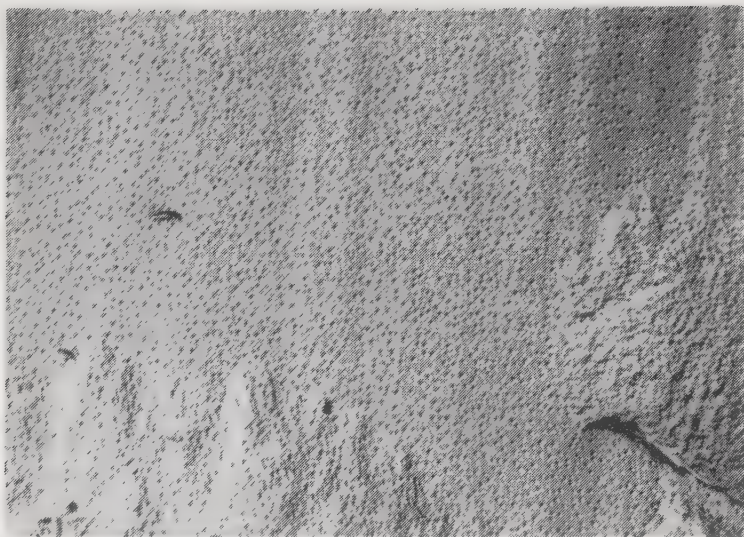


Abb. 41 Elektronenmikroskopische Aufnahme der Modellrezeptur (Vergrößerung 1 : 26250)

Deutlich sind sphärische Teilchen, welche Tensidaggregate darstellen, zu erkennen, die einen Durchmesser von ca. 38 nm aufweisen. Bei genauerer Betrachtung kann man eine perlschnurartige Anordnung der Partikel postulieren. Die Vorstellung eines dreidimensionalen Aufbaus dieser Aggregate ergibt das Bild eines Gelgerüstes.

Der möglicherweise subjektive Eindruck einer derartigen Sekundärstruktur konnte durch eine statistische Datenauswertung bestätigt werden. Mit der Meßlupe wurden auf einer photographischen Abbildung (Vergrößerung 1 : 32815) die Abstände jeweils benachbarter Teilchen bestimmt und in einem Statistik-Rechnerprogramm ausgewertet.

Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle und in Abbildung 42 dargestellt.

A	B	C	D	
1	0,1	82	3,0	A: Klasse
2	0,2	33	6,1	B: Gemessene max. Abstände in mm (Foto)
3	0,3	11	9,1	C: Klasseninhalt
4	0,4	20	12,2	D: Berechnete Abstände nm (Werte aus B/Vergrößerungs- faktor)
5	0,5	13	15,2	
6	0,6	6	18,3	$n = 169$, $\bar{x} = 0,3071$ mm
7	0,7	0	21,3	Min. 0,1 mm; Max. 1,0 mm
8	0,8	2	24,4	Variationsbreite: 325,6 %
9	0,9	1	27,4	$s = 0,2057$; $s_{rel} = 66,9954$ %
10	1,0	1	30,5	

Tabelle 4: Statistische Datenauswertung der Teilchenabstände

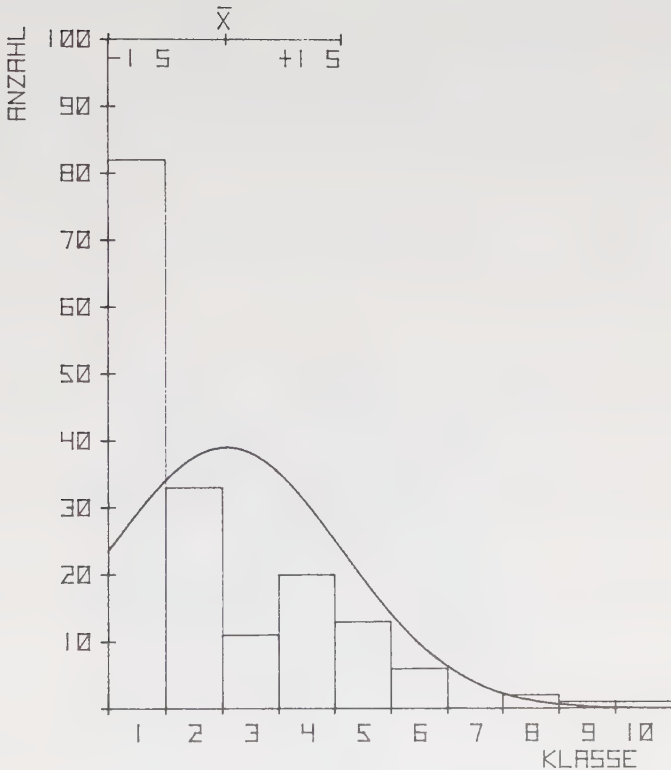


Abb. 42 Statistische Auswertung der Teilchenabstände
(Histogramm)

Aus dem Histogramm ist zu erkennen, daß die Teilchenabstände keine Gaußverteilung aufweisen.

Vielmehr beträgt für fast 50 % aller Partikel (Klasse 1) der Abstand zum Nachbarteilchen auf der Fotografie 0,1 mm und weniger, d.h. 3 nm in der Realität und gar für 68 % (Klasse 1 + 2) 7,1 nm.

Damit konnte der Nachweis erbracht werden, daß die sphärischen Teilchen im untersuchten System nicht in einer statistischen Verteilung vorliegen, sondern miteinander zu einer Sekundärstruktur verknüpft sind.

Aufgrund der durch Auswertung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen gewonnenen Daten sind über die Struktur des untersuchten Mikroemulsionsgels folgende Aussagen möglich:

1. Das Gel besteht aus sphärischen Assoziaten mit einem mittleren Durchmesser von 37,5 nm.
2. Diese kugelförmigen Partikel liegen in einer unregelmäßig verzweigten, perlschnurartigen Anordnung vor, so daß eine Sekundärstruktur entsteht, die übereinstimmt mit üblichen Modellvorstellungen von dreidimensionalen Gelgerüsten.
3. Der häufigste Abstand zwischen benachbarten Teilchen in einer solchen "Perlenschnur" beträgt ca. 3 nm.
4. Die Kettenabstände sind größer und bewegen sich in der Größenordnung des 3- bis 5-fachen der Assoziatdurchmesser.

Abbildung 43 zeigt das schematische Modell eines solchen Gelgerüstes.

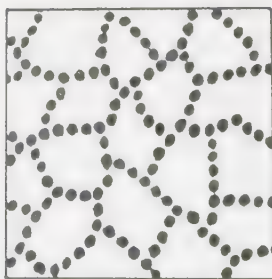


Abb. 43 Schematisches Modell der Gerüststruktur des untersuchten Mikroemulsionsgels

Der Abstand zwischen den sphärischen Matrixbausteinen ist mit ca. 3 nm kleiner als die doppelte Polyoxiethylenkettenlänge des verwendeten Tensids, die bei 10 Ethylenoxideinheiten ca. 2 nm beträgt. Von der räumlichen Entfernung her wäre eine partielle Überlappung der Polyoxiethylenketten von Tensidmolekülen benachbarten Assoziat möglich und ihre Verknüpfung über Wassermoleküle durch Wasserstoffbrückenbindungen denkbar.

Die Abbildung 44 zeigt das Kalottenmodell einer solchen von RÖSCH (83) vorgeschlagenen Vernetzung.

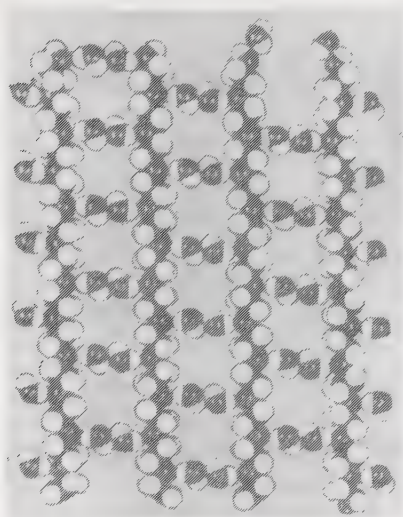


Abb. 44 Vernetzung von PEG-Ketten über Wassermoleküle durch Wasserstoffbrückenbindungen (nach RÖSCH)

Die kohärente wässrige Phase hätte man sich in den von der Gerüststruktur gebildeten Hohlräumen vorzustellen.

Zur Bestätigung dieser Vorstellungen waren jedoch weitere Untersuchungen notwendig. So sollte geprüft werden, ob die Bestimmung der schwingungsmechanischen Kennzahlen Aussagen ermöglicht, die in Übereinstimmung mit den bisher gewonnenen Erkenntnissen stehen. Mit zusätzlichen Methoden war die Natur der Bindungskräfte zwischen den Gerüstbausteinen näher zu charakterisieren.

5.1.4. Schwingungsmechanische Untersuchungen

Mikroemulsionsgele zeigen beim Aufstoßen des Behältnisses auf eine harte Unterlage fühl- und hörbare Resonanzerscheinungen (9). In der angelsächsischen Literatur werden solche Systeme daher auch als *swinging* oder *ringing gels* bezeichnet. Es handelt sich offensichtlich um eine charakteristische Systemeigenschaft, die bei anderen Gelsystemen oder Flüssigkeiten in dieser Form nicht in Erscheinung tritt.

Ein übliches physikalisches Modell für elastische Schwingungen ausgedehnter Körper ist in folgender Abbildung dargestellt.



Abb. 45 Schematisches Modell für elastische Schwingungen ausgedehnter Körper

Schwingungsfähige Massen (a,b,c) sind miteinander federelastisch gekoppelt. Wird eine dieser Massen in Schwingung versetzt, so wird sie zum Erregungszentrum sich ausbreitender Wellenzüge. Stößt man z.B. die Masse a an, schwingt sie um ihre Ruhelage. Nach kurzer Zeit beginnt auch die Masse b immer stärker zu schwingen, während die Masse a allmählich zur Ruhe kommt. Dieser Vorgang setzt sich nun bis zur Masse c fort und läuft dann in umgekehrter Richtung wieder ab usw. Die Schwingungsenergie wechselt zwischen den Massen über die elastische Kopplung hin und her.

Die Massen können als Modell für Atome, Moleküle oder Assoziate betrachtet werden, während die Federn dazwischen Haftkräfte darstellen.

Aussagen über die Struktur von Mikroemulsionsgelen waren durch Bestimmung von solchen schwingungsmechanischen Kennzahlen zu erwarten, welche nur von den Bauelementen des Systems abhängig sind.

Derartige rein systemabhängige Größen sind die Eigenfrequenz (f_0) und die Schallgeschwindigkeit (c) im betreffenden Medium (84,85).

Da der Resonanzeffekt recht deutlich und anhaltend hörbar ist, was auf eine geringe Dämpfung hindeutet, war auch eine Überprüfung des Dämpfungsmaßes (α) vorzunehmen.

Bestimmung der Eigenfrequenz(en)

Die Schwingung eines Systems verläuft, wenn sie nur einmal von außen angestoßen wird, mit einer das System kennzeichnenden Schwingungsfrequenz, der sog. Eigenfrequenz f_0 . Ihm kann jedoch auch von anderen Schwingern eine beliebige Frequenz f , die nicht mit seiner Eigenfrequenz übereinstimmt, aufgezungen werden. Dabei wird die Amplitude der erzwungenen Schwingung um so größer, je näher die Eigen- und die Erregerfrequenz beieinander liegen. Stimmen beide überein, ergibt sich ein Amplitudenmaximum, man spricht von Resonanz.

Komplizierte Systeme weisen oft mehrere Resonanz- bzw. Eigenfrequenzen auf. In ihrem Frequenzspektrum sind dann verschiedene Resonanzstellen zu erkennen, von denen - in Abhängigkeit von der Amplitude - eine als Haupt- und die anderen als zweite oder Neben-Resonanzstellen bezeichnet werden.

Zur Bestimmung der Eigenfrequenz(en) wurde das Frequenzspektrum der Modellrezeptur (Rezeptur 1) mit Hilfe eines Spektralanalysators untersucht. Zum Einsatz gelangte ein Digital-FFT-Prozessor (Fast-Fourier-Transformation). Die Messanordnung bestand aus zwei piezoelektrischen Wandlern (Frequenzbereich 50 Hz bis 16 kHz), die in der Probe mit einem Abstand von 10 mm fixiert waren und über Golddraht-Kontaktierungen mit dem Ein- bzw. Ausgang des FFT-Prozessors (Spectrum Analyzer 3582A, Hewlett Packard, 20 mHz - 25 kHz) in Verbindung standen. Eine am ersten Wandler angelegte Spannung U_1 erzeugte im zu vermessenden System ein akustisches Wellenfeld, welches vom zweiten Wandler empfangen und in die Spannung U_2 umgesetzt wurde.

Der Prozessor ermittelt das Frequenzspektrum der Probe aus der Übertragungsfunktion

$$\frac{U_2}{U_1} = \text{Fkt } (f)$$

Die Anzeige erfolgt digital über einen Bildschirm.

Abbildung 46 zeigt den verwendeten FFT-Prozessor und in Abbildung 47 ist ein Blockschaltbild der Messanordnung wiedergegeben.

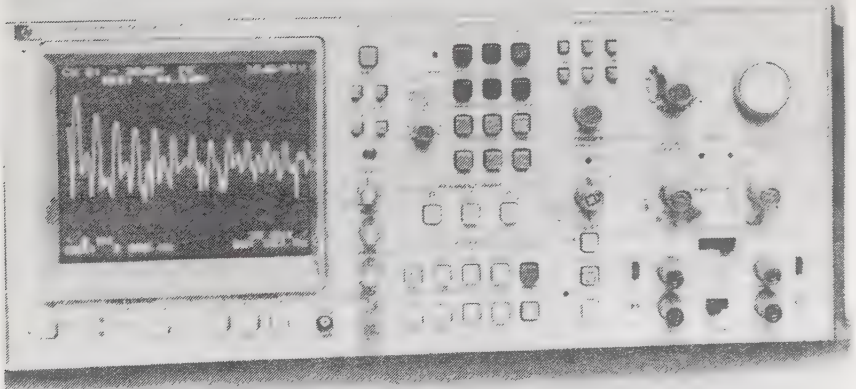


Abb. 46 Digital-FFT-Prozessor

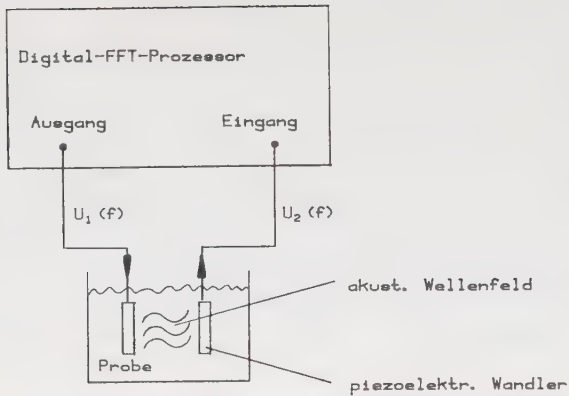


Abb. 47 Blockschaltbild der Messanordnung zur Ermittlung des Frequenzspektrums

Im so vermessenen Frequenzspektrum der Modellrezeptur (Rezeptur 1) wurden folgende Resonanzstellen ermittelt:

- Hauptresonanzstelle 1440 Hz
- 2. Resonanzstellen 1720, 2160 und 2720 Hz

Es ist also zu erkennen, daß vier Resonanz- bzw. Eigenfrequenzen im Hörbereich des menschlichen Ohres liegen.

Messung der Schallgeschwindigkeit

Die Schallgeschwindigkeit c hängt in guter Näherung nur von den Eigenschaften des Mediums, nicht aber von der Frequenz f ab. In festen Stoffen gilt:

$$c = \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (G1. 1)$$

und in Flüssigkeiten:
$$c = \sqrt{\frac{1}{\rho \cdot \chi}} \quad (G1. 2)$$

c = Schallgeschwindigkeit; E = Elastizitätsmodul;
 χ = Kompressibilitätskoeffizient; ρ = Dichte.

Die hier verwendete Messanordnung bestand aus einem Frequenzgenerator (Typ 8165A, Hewlett Packard), einem Oszillographen (TRIO CS 2100) und einem Stehwellenresonator, der in ein 50 ml-Becherglas mit geschmolzener Probe eingetaucht wurde. Als Stehwellenresonator diente ein Schallwandler (Blei-Zirkonat-Titanat-Wandler mit Grundresonanzfrequenz 4 MHz; 3. Harmonische bei 11,7 MHz) und ein Messingreflektor, deren Abstand l mittels einer Mikrometerschraube reguliert werden konnte.

Abbildung 48 zeigt das Blockschaltbild.

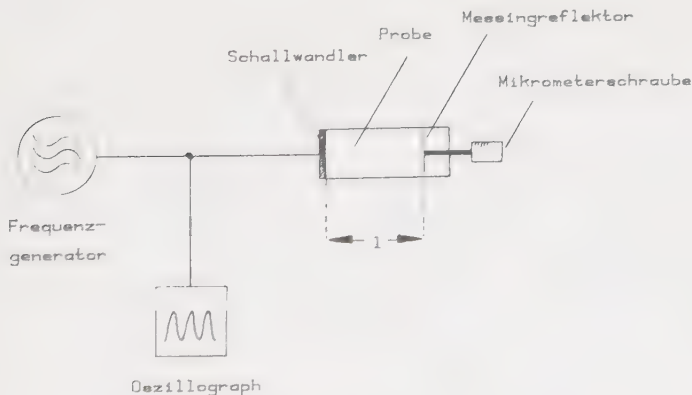


Abb. 48 Blockschaltbild der Messanordnung zur Ermittlung der Schallgeschwindigkeit

Messvorgang:

- 1.) Über den Frequenzgenerator wurde der Schallwandler mit einer konstanten Frequenz f angeregt.
- 2.) Der Resonator wurde mittels der Mikrometerschraube auf ein Minimum (bzw. Maximum) justiert und die Stellung der Schraube auf einer Skala abgelesen.
- 3.) Durch Verstellen der Mikrometerschraube wurde nun der Abstand l verändert und die Anzahl n der dabei durchlaufenen Minima (bzw. Maxima) auf dem Oszillographen ermittelt.
- 4.) Nach Feststellung der Abstandsveränderung Δl wurde die Wellenlänge λ nach folgender Gleichung berechnet:

$$\lambda = \frac{2 \Delta l}{n} \quad (\text{Gl. 3})$$

Die Schallgeschwindigkeit c ergibt sich dann nach Gleichung 4:

$$c = \lambda \cdot f \text{ (m} \cdot \text{s}^{-1}\text{)} \quad (\text{Gl. 4})$$

Ergebnisse:

Die Schallgeschwindigkeit in der Modellrezeptur wurde bei drei verschiedenen Temperaturen gemessen:

Bei 318 K (45 °C) im Solzustand, bei 313 K (40 °C) kurz oberhalb der Gelbildungstemperatur und bei 392 K (20 °C) im Gelzustand.

Nach Gleichung 4 ergaben sich dabei folgende Schallgeschwindigkeiten:

$$\begin{aligned} 318 \text{ K} &- 1499 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1} \\ 313 \text{ K} &- 1512 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1} \\ 293 \text{ K} &- 1526 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1} \end{aligned} \quad (\text{C}_{\text{H}_2\text{O}} = 1485 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1})$$

Aus dem Anstieg der Werte mit fallender Temperatur - trotz Dichteerhöhung - wird eine Zunahme des Elastizitätsmoduls (Gl. 1) ersichtlich, die offensichtlich auf die Gelbildung zurückzuführen ist. Bei der höchsten Temperatur nähert sich der Wert stark dem des reinen Wassers.

Bestimmung des Dämpfungsmaßes

Bei Schwingungen wird die Dämpfung als Quotient zweier aufeinander folgender Amplituden A_1 und A_2 , deren zeitlicher Abstand gleich der Schwingdauer T der gedämpften Schwingung ist, angegeben.

Das Dämpfungsmaß α ist definiert als halber natürlicher Logarithmus dieses Verhältnisses und hat die Benennung Neper (Np). Üblich ist auch die Angabe in Dezibel (dB), die den zwanzigfachen dekadischen Logarithmus dieses Quotienten darstellt ($1 \text{ dB} = 0,1151 \text{ Np}$).

$$\alpha = - \frac{1}{2} \cdot \ln \frac{A_2}{A_1} \quad (\text{Np})$$

Messvorgang:

Die Messanordnung war die gleiche wie bei der Bestimmung der Schallgeschwindigkeit (siehe Abbildung 48).

Der Schallwandler wurde jedoch nicht mit einem konstanten Signal, sondern einem 5-zyklischen Burst angeregt. Mit Hilfe des Oszillographen wurde die Amplitude des Burst (A_1) und die Amplitude der ersten Reflexion (A_2) gemessen.

Unter Berücksichtigung, daß hier im Reflexionsmodus gemessen wurde, gilt:

$$\frac{A_2}{A_1} = e^{-\alpha \cdot 2 \Delta l} \quad (\text{Gl. 5})$$

A_1 = Amplitude des Burst

A_2 = Amplitude der ersten Reflexion

α = Dämpfungsmaß

l = Abstand zwischen Schallwandler
und Reflektor

Für das Dämpfungsmaß α ergibt sich dann:

$$\alpha = - \frac{1}{2 \Delta l} \cdot \ln \frac{A_2}{A_1} \quad (\text{Np} \cdot \text{cm}^{-1})$$

Der gemessene Wert ist frequenzabhängig: $\alpha \sim f^2$

Ergebnisse:

Für die vermessene Modellrezeptur (Rezeptur 1) ergab sich ein relativ niedriges Dämpfungsmaß.

$$\alpha = 0,0279 \text{ Np} \cdot \text{cm}^{-1} \quad (\text{bei } 3,5 \text{ MHz})$$

$$\alpha = 0,26 \text{ Np} \cdot \text{cm}^{-1} \quad (\text{bei } 11,7 \text{ MHz})$$

Der Meßwert für reines Wasser betrug $0,032 \text{ Np} \cdot \text{cm}^{-1}$ bei $11,7 \text{ MHz}$.

Diskussion der Ergebnisse

Aus der Messung der Eigenfrequenzen, der Schallgeschwindigkeit und des Dämpfungsmaßes der Modellrezeptur kann folgendes abgeleitet werden:

Beim Abkühlen des Sols und seiner Erstarrung zum Gel steigt der Elastizitätsmodul des Systems, d.h. der für seine Verformung notwendige Kraftaufwand, und gibt so eine Strukturbildung zu erkennen.

Dabei kommt es offensichtlich zu einer federelastischen Kopplung der einzelnen Teilchen, so daß sich eine Schwingungserregung über das ganze System ausbreiten kann. Die Dämpfung bleibt jedoch relativ gering. Da zudem vier Eigenfrequenzen im hörbaren Bereich liegen, können die Schwingungen vom menschlichen Ohr erfaßt werden.

In anderen Systemen tritt dieser "Swinging-Effekt" nicht auf, weil ihnen zumindest eine dieser Eigenschaften, nämlich federelastische Kopplung, Eigenfrequenzen im Hörbereich oder geringe Dämpfung, fehlt.

5.1.5. Untersuchungen über die Bindungskräfte der Gelstruktur

Hinweise aus bisherigen Messungen und der Literatur.

Bekanntlich müssen zum Aufbau eines Gelgerüstes die dispergierten Teilchen untereinander Bindungen ausbilden, deren Stärke in hohem Maße die Eigenschaften des Systems bestimmt. Zur weiteren Charakterisierung von Mikroemulsionsgelen war es daher von Interesse, Untersuchungen vorzunehmen, welche Rückschlüsse auf die Natur der auftretenden Haftkräfte zulassen.

Die Temperatur- und Scherempfindlichkeit der Systeme gibt zu erkennen, daß die Bindungskräfte zwischen ihren Gerüstbausteinen nur gering sind und daher vermutlich Nebenvalenzgele vorliegen.

Dies steht in Übereinstimmung mit Literaturangaben (86, 87), wo als wahrscheinliche Ursache der hier auftretenden Gelbildung van der Waalssche Kräfte oder Wasserstoffbrückenbindungen genannt werden.

Über solche allgemeinen Angaben hinaus sind auch spezielle Betrachtungen und Untersuchungen über die Gelbildung polyoxiethylierter Tenside mit Wasser bekannt geworden, denen gemeinsam ist, daß für dieses Phänomen Wasserstoffbrückenbindungen verantwortlich gemacht werden:

SCHULMAN et al. (88) berichten über eine Strukturbildung in solchen Systemen durch Verknüpfung des Polyoxiethylenanteils der Tenside über Wassermoleküle.

BOEHMKE und HEUSCH (46) gelang bei polyoxiethylierten Tensiden der Nachweis, daß sich eine bestimmte Anzahl von Wassermolekülen an die Sauerstoffatome der Polyethylenglykolketten zu definierten Hydratkomplexen anlagert und dabei bevorzugte Hydratstufen auftreten.

HEUSCH et al. (41) schreiben das Auftreten von Netzstrukturen in flüssigkristallinen Tensidsystemen einer Verknüpfung von Strukturelementen über Wasserdipole zu.

RÖSCH (83) bestätigt die Existenz definierter Hydrate bei grenzflächenaktiven Polyglykolethern und entwickelt mit Hilfe von Kalottenmodellen konkrete Strukturvorstellungen (s. Abb. 44, Seite 89). Die Viskositätsunterschiede der einzelnen Hydratstufen werden mit ihrer unterschiedlichen Befähigung erklärt, je nach Anzahl der angelagerten Wassermoleküle über Wasserstoffbrücken zwei- oder dreidimensionale Strukturen auszubilden.

Nach FEGGER (89) spielen Wasserstoffbrückenbindungen auch eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung von flüssigkristallinen Phasen polyoxiethylierter Tenside. Sie kommt zu dem Schluß, daß sich die einzelnen Mesophasen nicht nur in der Anordnung der Tensidmoleküle gegeneinander, sondern auch in der Art und Weise, wie das vorhandene Wasser mit den Polyoxiethylenketten der Assoziate in Wechselwirkung tritt, unterscheiden.

Differentialthermoanalytische Bestimmung der Schmelzenthalpie

Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse gab es also eine Reihe von Hinweisen auf eine Verknüpfung der Gerüstpartikel in Mikroemulsionsgelen über Wasserstoffbrücken, ohne daß jedoch an diesen Systemen exakte Messungen durchgeführt worden wären.

Eine Bestätigung dieser Hypothese gelang mit Hilfe quantitativer differentialthermoanalytischer Untersuchungen.

Als Maß für die Stärke von Bindungen können deren Energien herangezogen werden (90). Mit einer Bindungsenergie von 8 - 40 kJ/Mol sind Wasserstoffbrückenbindungen relativ

schwach. Im Vergleich erweisen sich Atombindungen mit 200 - 600 kJ/Mol und Ionenbindungen mit weit über 400 kJ/Mol als wesentlich stärker. Über die Höhe der Bindungsenergie, die im vorliegenden Fall differentialthermoanalytisch bestimmt wurde, sind also u.U. Rückschlüsse auf die Art der Bindung möglich.

Das DTA-Signal ΔU ist eine elektrische Spannung, die vom Schreiber als Funktion der Zeit aufgetragen wird.

Über die Beziehung

$$dH/dt = \Delta U/E$$

$$dH/dt = \text{Wärmefluß zur Probe}$$

$$\Delta U = \text{Differenzthermospannung}$$

$$E = \text{kalorische Empfindlichkeit}$$

erhält man als neue Ordinate den momentanen Wärmestrom zur Probe dH/dt .

Eine Fläche in diesem Koordinatensystem hat die Dimension Wärmestrom x Zeit und stellt die Enthalpieänderung der Probe dar. Ihre SI-Einheit ist $1 \text{ mW} \times 1 \text{ s} = 1 \text{ mJ}$.

Die Schmelzenthalpie ΔH einer Probe errechnet sich nach der Gleichung:

$$\Delta H = \frac{F}{E}$$

$$F = \text{Peakfläche}$$

$$E = \text{kalorische Empfindlichkeit}$$

Die Integration der Fläche sowie die Berechnung der Schmelzenthalpie kann schnell und bequem durch Einsatz eines programmierbaren Tischrechners im "on line" Betrieb vorgenommen werden.

Die Bestimmung der Schmelzenthalpie ergab für die Modellrezeptur (Rezeptur 1) ca. 13 J/g .

Das entspricht einer Bindungsenergie von 30 kJ/Mol Tensid bei einem Tensidgehalt von 30 % und einem Molekulargewicht von 694.

Der gefundene Wert liegt somit im Bereich der Wasserstoffbrückenbindungen.

Gezielte Erzeugung von Störungen

Auch gezielte Störungen der Gelstruktur erlauben Aussagen über die Natur der Bindungskräfte. So ist bekannt, daß Harnstoff oder Ionen auf Wasserstoffbrücken strukturbrechend wirken, indem sie die Orientierung der Lösungsmittelmoleküle in unmittelbarer Nachbarschaft beeinflussen (91). Harnstoff besitzt in wässriger Lösung eine starke Neigung zur Bildung von Wasserstoffbrücken mit Wassermolekülen und verändert die Polarität des Wassers nur geringfügig. Eine Beeinflussung der Grenzflächeneffekte findet dabei nicht statt.

Daher wurde in der Modellrezeptur (Rezeptur 1) eine Substitution des Wasseranteils durch eine 4 M Harnstofflösung bzw. eine 4 M Kochsalzlösung vorgenommen.

Infolge des behinderten Gerüstaufbaus wiesen die sonst gelartigen Produkte nun erwartungsgemäß gießfähige Konsistenz auf.

Von Glycerol oder anderen mehrwertigen Alkoholen wird berichtet, daß sie, aufgrund ihres gegenüber Wasser höheren Dipolmoments, Wassermoleküle aus der Hydrathülle von polyoxiethylierten Tensiden verdrängen und selbst mit letzteren assoziieren (91). Obwohl solche Stoffe die Viskosität der "Wasserphase" erhöhen, kann erwartet werden, daß ihr Zusatz zur Modellrezeptur eine Konsistenzminderung der Produkte zur Folge hat, wenn das Gelgerüst durch den o.a. Effekt geschwächt wird. Eine Überprüfung ergab, daß dies tat-

sächlich der Fall ist. Bei partieller Substitution des Wasseranteils durch Glycerol oder 1.2-Propandiol nahm die Viskosität der Gele mit zunehmender Konzentration dieser Verbindungen ab. Bei Zusatz von 20 % Glycerol bzw. 30 % 1.2-Propandiol, entsprechend 45 bzw. 35 % verbleibendem Wasser, resultierten nur noch flüssige Zubereitungen.

Bedeutung für die pharmazeutische Praxis

Der Einsatz solcher Verbindungen, wie Harnstoff und mehrwertige Alkohole, in Dermatika ist allgemein üblich.

Bei Mikroemulsionsgelen muß jedoch ihre viskositätsmindernde Wirkung berücksichtigt werden.

Dieser Effekt kann auch gezielt zur KonsistenzEinstellung der Präparate herangezogen werden. Z.B. ergaben rheologische Messungen in Abhängigkeit vom 1.2-Propandiolgehalt folgende Fließgrenzen bzw. Quasiviskositäten bei einer Schergeschwindigkeit $D = 945 \text{ s}^{-1}$:

Rezeptur Nr.	1.2-Propandiolgehalt %	Fließgrenze (mN · cm ⁻²)	Quasiviskosität (mPa · s)
1	0	1254	3127
3	5	1023	2821
5	15	709	956

Tabelle 5: Einfluß von 1.2-Propandiol auf die Konsistenz von Mikroemulsionsgelen

Es ist zu erkennen, daß bei in der Praxis üblichen 1.2-Propandiolkonzentrationen von 5 - 15 % Produkte resultieren, die immer noch eine deutlich ausgeprägte Fließgrenze auf-

weisen und gut verstreichbar sind. Die Konsistenz ist über den Glykolgehalt steuerbar.

5.2. Auswirkungen von Rezepturvariationen

Aus dem für das Modellsystem aufgestellten Dreiphasendiagramm (Kap. 4.4., Abb. 19) ist ersichtlich, daß der Existenzbereich des isotropen Gels (G) relativ klein ist und recht spezifische Mischungsverhältnisse der drei beteiligten Komponenten voraussetzt. Werden die Grenzen überschritten, kommt es zu einer Verschiebung der Phasenlage und es resultieren andere Systeme. Aber auch Rezepturvariationen innerhalb des Phasengebietes führen zu einer Änderung der Produkteigenschaften. So lassen rheologische Untersuchungen (Kap. 4.1., Seite 26) erkennen, daß die Konsistenz der isotropen Gele mit steigender Tensidkonzentration stark zunimmt.

5.2.1. Einfluß der Kohlenwasserstoffkomponente auf die Konsistenz

Im Hinblick auf die therapeutische Bedeutung des Fett- bzw. Paraffingehaltes streichfähiger Dermatika galt es nun zu überprüfen, ob und wie sich eine Variation der Kohlenwasserstoffkomponente auf die Konsistenz der Mikroemulsionsgele auswirkt. Die dazu untersuchten Proben liegen auf einer Suchgeraden des Dreiphasendiagramms (siehe Abb. 49) und sind durch ein konstantes Tensid-Wasser-Verhältnis gekennzeichnet. Der Paraffingehalt wurde in 5 %-Schritten von 5 auf 25 % erhöht.

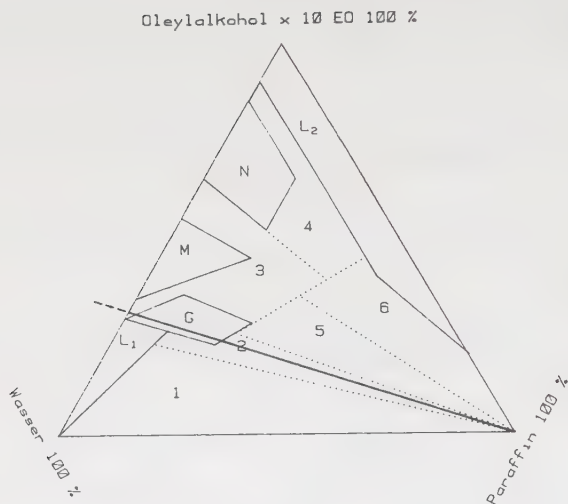


Abb. 49 Suchgerade im Dreikomponentensystem

Zur Erfassung der Konsistenz wurden zwei Methoden herangezogen, nämlich die rotationsviskosimetrische Bestimmung der Fließgrenze (τ_0) und die Eindringtiefe eines normierten Kegels mit Hilfe eines Mikro-Penetrometers (Geräte und Meßbedingungen siehe Kap. 8.2.1., Seite 193).

Die 24 Stunden nach Herstellung der Proben ermittelten Messergebnisse sind in Abbildung 50 und 51 graphisch dargestellt.

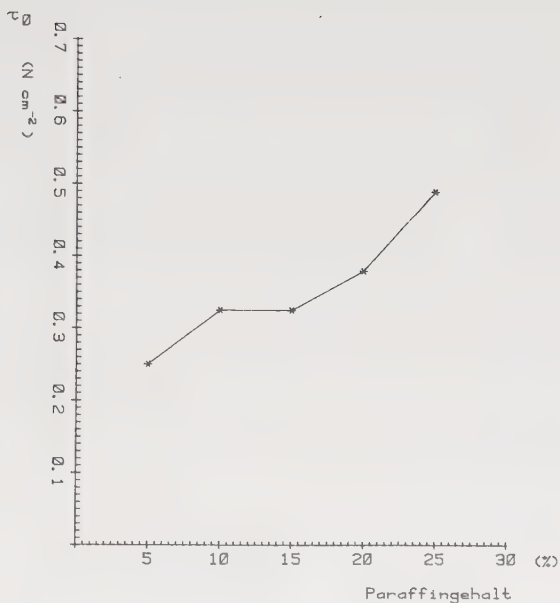


Abb. 50 Fließgrenze (τ_0) bei Mikroemulsionsgelen in Abhängigkeit vom Paraffingehalt

Beide Untersuchungsmethoden lassen übereinstimmend erkennen, daß die Konsistenz der Mikroemulsionsgele auch durch den Paraffingehalt beeinflusst wird und mit steigender Kohlenwasserstoffkonzentration zunimmt.

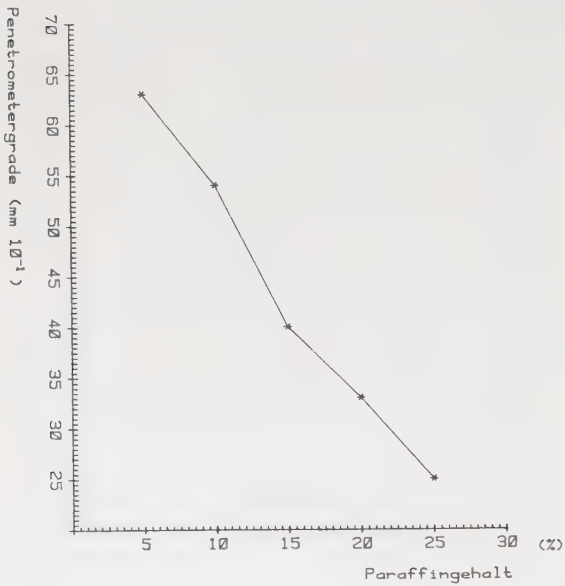


Abb. 51 Penetration bei Mikroemulsionsgelen in Abhängigkeit vom Paraffingehalt

Auswirkung in der Praxis

Nach Abfüllung in Tuben lassen sich Mikroemulsionsgele mit 20 % dickflüssigem Paraffin zur Entnahme nur sehr schwer herausdrücken.

Abhilfe ist möglich durch Begrenzung des Paraffingehaltes auf 5 % oder Zusatz von 5 - 20 % 1.2-Propandiol bzw. Glycerol (vergl. Kap. 5.1.5., Seite 104).

5.2.2. Einfluß von Hilfsstoffzusätzen

Aus Versuchen zur Konservierung mit gebräuchlichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, über die in einem späteren Kapitel berichtet wird, war erkennbar, daß u.U. schon durch geringe Zusätze die Transparenz der Produkte empfindlich beeinträchtigt wird und dabei Mehrphasensysteme entstehen. Außer dem Mischungsverhältnis der drei Komponenten Tensid, Wasser und Paraffin können also auch Hilfsstoffzusätze, z.B. ein- und mehrwertige Alkohole oder aetherische Öle, das Phasenverhalten beeinflussen. Diesen Zusätzen ist gemeinsam, daß sie die Polarität der Paraffin- bzw. Wasserkomponente des Systems verändern. Zudem besitzen sie aufgrund ihres mehr oder weniger polaren Charakters z.T. selbst gewisse Tensideigenschaften, reichern sich daher mit den Tensiden an Grenzflächen an und können mit in die Grenzschicht eingebaut werden (92,93,94).

Die Auswirkungen dieser Einflüsse auf die Basisrezeptur (Rezeptur 1) wurde am Beispiel dreier Modellsubstanzen, nämlich 1.2-Propandiol, n-Octanol und Oleylalkohol näher untersucht.

Variation der hydrophilen Komponente

In der Basisrezeptur (Rezeptur 1) wurde durch Substitution von Wasser durch 1.2-Propandiol die Polarität der wässrigen "Phase" kontinuierlich abgeschwächt.

Dabei ergaben sich folgende Auswirkungen:

Hydrophile Komponente %		Produkt	Konsistenz	Transparenz	
Propandiol + Wasser					
10	55	Mikro- emulsions- gel	gelförmig fest	einphasig transparent	
15	50				
20	45				
25	40				
30	35	flüssige Mikro- emulsion	gießbar		
35	30				
40	25				
45	20				
50	15	O/W Emulsion		zweiphasig trüb	
55	10				
60	5	koaleszierte Emulsion			zweiphasig transparent
65	-				

Tabelle 6: Einfluß des Zusatzes von 1.2-Propandiol auf die Modellrezeptur

Alle Präparate waren optisch isotrop und bis zu einem Gehalt von 45 Teilen 1.2-Propandiol einphasig transparent. Im oberen Konzentrationsbereich trat jedoch bei Lagerung Eintrübung auf.

Die Proben mit 50 - 60 Teilen 1.2-Propandiol waren sofort nach Herstellung zweiphasig trüb. Im Polarisationsmikroskop wiesen sie homogen in der hydrophilen Phase verteilte Öltröpfchen auf.

Beim Produkt mit 65 Teilen 1.2-Propandiol trat Phasentrennung auf. Es resultierten zwei transparente Phasen.

Der Modellrezeptur können maximal 25 % 1.2-Propandiol zugesetzt werden, ohne daß Verflüssigung eintritt.

Variation der lipophilen Komponente

Durch Substitution von flüssigem Paraffin durch n-Octanol wurde die Polarität der Kohlenwasserstoff-Komponente kontinuierlich erhöht. Dadurch ergaben sich bei der Modellrezeptur (Rezeptur 1) folgende Auswirkungen:

lipophile Komponente %		Konsistenz	Transparenz	opt. Anisotropie
Paraffin + n-Octanol				
4,8	0,2			
4,5	0,5			
4	1			
3	2			
2	3			
1	4			
-	5			

Tabelle 7: Einfluß des Zusatzes von n-Octanol auf die Modellrezeptur

Mit steigendem Octanolgehalt nahmen sowohl Konsistenz als auch Transparenz der Modellrezeptur kontinuierlich ab. Die Produkte mit 0,2 bis 3 Teilen Octanol waren gelförmig fest, die mit höherem Octanolgehalt gallertig-gießbar. Während die gelförmigen Zubereitungen im Polarisationsmikroskop

z.T. dreidimensionale Netzstrukturen aufwiesen (0,5 % n-Octanol, siehe Abb. 52), zeigten die gallertigen eine Lamellartextur gemäß Abbildung 22, Seite 53 (4 % n-Octanol).

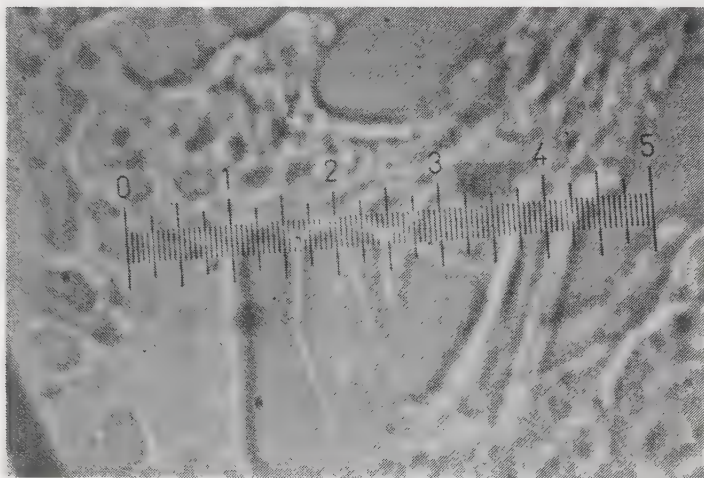


Abb. 52 Netzstrukturen der Modellrezeptur bei Zusatz von n-Octanol $\longleftrightarrow$ 7,5 μm

Nur mit 0,2 Teilen n-Octanol wurde ein völlig transparentes Produkt erhalten. Mit höheren Konzentrationen war eine kontinuierlich zunehmende Opaleszenz bis hin zur völligen Eintrübung, verbunden mit optischer Anisotropie, zu beobachten.

Bei Substitution von Paraffin durch Oleylalkohol resultierten selbst bei minimalen Zusätzen nur trübe Produkte.

5.2.2.1. Kompensation durch Tensidvariation

Treten bei Mikroemulsionsgelen durch Hilfsstoffzusätze Eintrübungen auf, so liefern, wie im Rahmen dieser Arbeit auf-
fiel, die GRIFFIN schen HLB-Kennzahlen (95) allein keinen
Hinweis zu ihrer Behebung.

WINSOR (62,64,96,97) hat in seinem R-Wert ein Konzept ent-
wickelt, das die Wechselwirkungen zwischen Tensid, Öl und
Wasser differenzierter beschreibt.

Der Autor stellt einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten
einer hydrotropen (Tensid-)Phase und ihrem R-Wert her. Der
R-Wert kennzeichnet die Wechselwirkungen A der Tensidphase
 $\bar{C}$ mit der Ölphase $\bar{O}$ und der Wasserphase $\bar{W}$ sowie die der Öl-
phasen- bzw. Wasserphasenmoleküle untereinander.

Dabei spielen sowohl hydrophile, elektrostatische (H) als
auch lipophile, elektrokinetische (L) intermolekulare Kräf-
te eine Rolle.

Die Balance der Wechselwirkungen wird beschrieben durch die
Gleichung

$$R = f \frac{A_{\bar{CO}} - A_{\bar{OO}}}{A_{\bar{CW}} - A_{\bar{WW}}}$$

$A_{\bar{CO}}$ = Wechselwirkungen Tensid/Öl
 $A_{\bar{OO}}$ = Wechselwirkungen Öl/Öl
 $A_{\bar{CW}}$ = Wechselwirkungen Tensid/Wasser
 $A_{\bar{WW}}$ = Wechselwirkungen Wasser/Wasser
 f = systemspezifischer Faktor

Bei konstanter Öl- und Wasserphase gilt:

$$R = f \frac{A_{\bar{CO}}}{A_{\bar{CW}}} = f \frac{A_{\bar{HCO}} + A_{\bar{LCO}}}{A_{\bar{HCW}} + A_{\bar{LCW}}}$$

$A_{\bar{H}}$ = hydrophile Kräfte
 $A_{\bar{L}}$ = lipophile Kräfte

Durch die Wechselwirkungen ergibt sich die Krümmung der Grenzfläche $\bar{C}$ gegen Wasser bzw. Öl:

$$R = \frac{\text{Tendenz zur konvexen Krümmung gegen Wasser}}{\text{Tendenz zur konvexen Krümmung gegen Öl}}$$

Demnach ist für den Aufbau einer definierten Phase ein bestimmter R-Wert notwendig. Ist R deutlich kleiner 1, werden sich O/W-Systeme ausbilden. Bei R-Werten um 1 wird sich eine planar-lamellare Anordnung ergeben, da keine Krümmungsrichtung bevorzugt ist. R-Werte deutlich über 1 werden zur Ausbildung von W/O-Systemen führen.

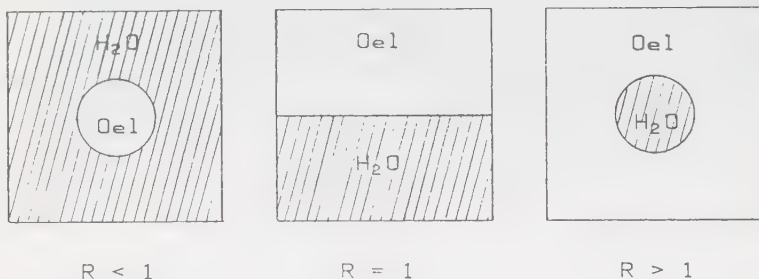


Abb. 53 Schematische Darstellung der Ausbildung definierter Systeme in Abhängigkeit vom R-Wert

Die Berechtigung dieser Theorie hat WINSOR qualitativ an zahlreichen Systemen aufgezeigt.

Außerdem listete er eine Reihe systematischer Methoden zur Variation von R auf (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Generelle Variationsmöglichkeiten von R (n. WINSOR)

<u>Methode</u>	<u>Mechanismus</u>
1. Vergrößerung von R:	
a) Senkung der relativen Wasserkonzentration	Minderung der konzentrationsabhängigen Wechselwirkung $A_{CW}^{\overline{\overline{}}}$
b) Zugabe einer öllöslichen Komponente mit polarerem Charakter als die Ölphase	$A_{HCW}^{\overline{\overline{}}}$ - Minderung durch Einbau in die Grenzschicht und/oder Verstärkung von $A_{HCO}^{\overline{\overline{}}}$
c) Steigerung der relativen Lipophilie des Tensids	$A_{LCO}^{\overline{\overline{}}}$ - Verstärkung und/oder $A_{HCW}^{\overline{\overline{}}}$ - Minderung
d) Zugabe eines organischen Salzes zur Wasserphase	$A_{HCW}^{\overline{\overline{}}}$ sinkt
2. Verminderung von R	
a) Senkung der relativen Ölkonzentration	Minderung der konzentrationsabhängigen Wechselwirkung $A_{CO}^{\overline{\overline{}}}$
b) Zugabe einer wasserlöslichen organischen Komponente mit unpolarerem Charakter als die Wasserphase	Verstärkung von $A_{LCW}^{\overline{\overline{}}}$
c) Steigerung der relativen Hydrophilie des Tensids	$A_{HCW}^{\overline{\overline{}}}$ - Steigerung und/oder $A_{LCO}^{\overline{\overline{}}}$ - Minderung
d) Zugabe einer öllöslichen Komponente mit unpolarerem Charakter als die Ölphase	Gegenteiliger Mechanismus von lb

Anwendung des R-Konzepts auf Mikroemulsionsgele

Es wurde nun untersucht, ob das WINSOR sche R-Konzept auf die beschriebenen Mikroemulsionsgele anwendbar ist. Folgt man dem in Tabelle 8 skizzierten Gedankengang, müßte die Polaritätsänderung der Wasser- bzw. Kohlenwasserstoffkomponente bei Hilfsstoffzusätzen, z.B. durch Variation des Tensids, kompensiert werden können.

So führt die Zugabe von 1.2-Propandiol nach WINSOR zur Verkleinerung von R (Tabelle 8, Methode 2b). Es wurde nun versucht, dies durch Vermischen des Tensids mit einem anderen, lipophileren (Methode 1c) auszugleichen. Dazu wurde in der Modellrezeptur (Rezeptur 1) das Wasser schrittweise durch 1.2-Propandiol substituiert und die Polarität des Oleylalkohol x 10 EO (Brij 96[®]) durch Zusatz steigender Mengen Oleylalkohol x 2 EO (Brij 92[®]) variiert. Mischungen, die wieder Produkte mit der Transparenz der Ausgangsrezeptur ergaben, sind in Abbildung 54 graphisch dargestellt. Die Beurteilung erfolgte visuell in Kunststoffkruken ($\varnothing = 50$ mm).

In gleicher Weise wurde untersucht, ob sich die Änderung der Kohlenwasserstoffkomponente bei Substitution von Paraffin durch n-Octanol bzw. Oleylalkohol (Tabelle 8, Methode 1b) - als Modells-substanzen für aetherische Öle und Geruchsstoffe - durch Steigerung der Hydrophilie des Tensids (Modell 2c) ausgleichen läßt.

Dazu wurde der Oleylalkohol x 10 EO (Brij 96[®]) mit steigenden Mengen Oleylalkohol x 20 EO (Brij 98[®]) vermischt.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 55 und 56 graphisch dargestellt.

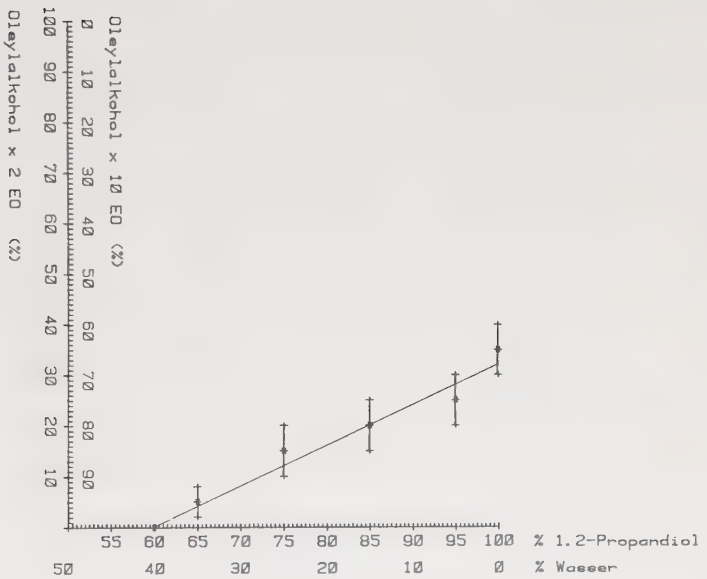


Abb. 54 Zusammensetzung der Tensidmischung transparenter Produkte bei Substitution von Wasser durch 1,2-Propandiol

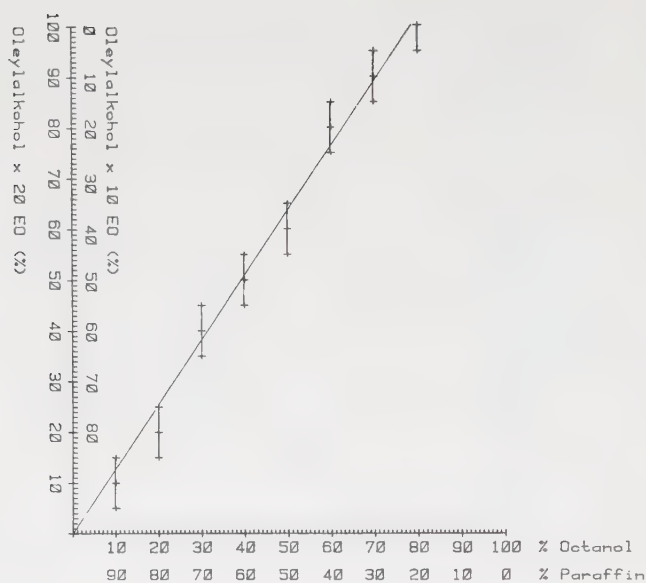


Abb. 55 Zusammensetzung der Tensidmischung transparenter Produkte bei Substitution von Paraffin durch n-Octanol

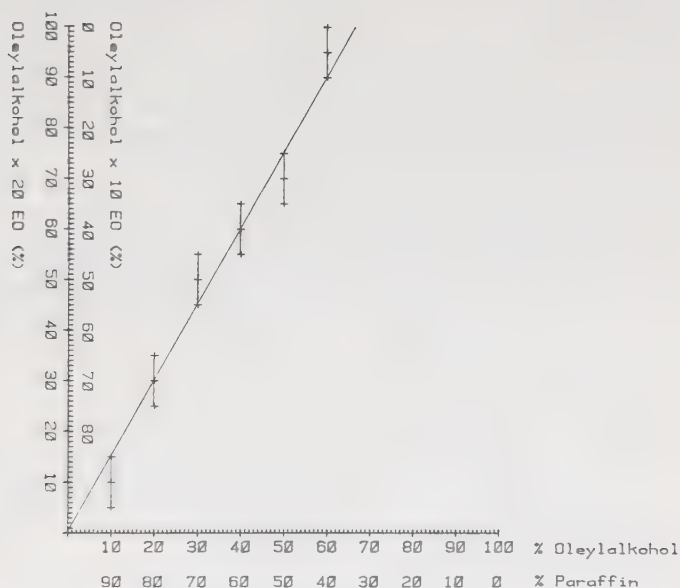


Abb. 56 Zusammensetzung der Tensidmischung transparenter Produkte bei Substitution von Paraffin durch Oleylalkohol

Es ist zu erkennen, daß die Eintrübung des Systems bei Zusatz von Hilfsstoffen durch Variation des Tensids verhindert werden kann. Dabei besteht offensichtlich eine weitgehend lineare Abhängigkeit zwischen der Menge zugesetzter Hilfsstoffe und dem Umfang der Tensidvariation, die notwendig ist, um wieder ein transparentes Produkt zu erhalten.

Die Modellrezeptur reagiert auf Propandiolzusatz recht unempfindlich (s. Abb. 54), denn bei Substitution von bis zu 60 % des Wassers war zur Erhaltung der Transparenz noch kei-

ne Tensidvariation notwendig. Auch bei höheren Propandiolkonzentrationen war dies nur in relativ geringem Ausmaß erforderlich.

Der Zusatz von Octanol und Oleylalkohol zur Kohlenwasserstoffkomponente (s. Abb. 55 und 56) wirkte sich weitaus störender auf die Transparenz aus, wie aus der größeren Steigung der Geraden ersichtlich ist.

Die Hydrophilie des zur Variation verwendeten Tensids reichte offensichtlich nicht aus, um bei 100 %iger Substitution des Paraffins durch Oleylalkohol transparente Produkte zu erhalten. Dieser Konzentrationsbereich ist jedoch für die Praxis nicht relevant.

Aus den Ergebnissen läßt sich folgende Regel ableiten:

Wird die Polarität der wässrigen Komponente herabgesetzt, so muß zur Gewährleistung der Transparenz der HLB-Wert des Tensids ebenfalls gesenkt werden.

Wird die Polarität der lipophilen Komponente erhöht, so ist auch der HLB-Wert des Tensids zu steigern.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der R-Quotient bei Anwendung auf transparente Mikroemulsionsgele als Denkmodell in Ergänzung zum HLB-Konzept gute Hinweise liefert, in welcher Richtung eine Variation der Basisrezeptur vorgenommen werden muß; dabei sind allerdings nur qualitative Aussagen möglich.

5.3. Diskussion und Strukturvorschlag

Die Befunde der bisher durchgeführten Untersuchungen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Rheologische Messungen gaben zu erkennen, daß die Mikroemulsionsgele ein kohärentes Gerüst besitzen, das sich durch die Existenz einer Fließgrenze und thixotropes Fließverhalten bemerkbar macht. Die Viskosität des Systems zeigt eine starke Temperaturabhängigkeit, und seine Struktur erwies sich als thermoreversibel. Es treten also Eigenschaften auf, die für Nebenvalenzgele charakteristisch sind.

Der Gel-Sol-Übergang konnte differentialthermoanalytisch bestimmt und rheologisch bestätigt werden. Der refraktometrische Nachweis fiel weniger deutlich aus. Beim Abkühlen aus dem Solzustand steigt der Elastizitätsmodul des Systems, was durch Messungen der Schallgeschwindigkeit nachgewiesen werden konnte. Dies ist als weiterer Hinweis auf eine Strukturbildung zu werten. Röntgendiffraktometrische Untersuchungen im Niederwinkelbereich brachten Hinweise auf das Vorliegen eines flüssigkristallinen Zustandes. In Übereinstimmung mit den Erfahrungen anderer Autoren (37) reichen jedoch die dabei gewonnenen Daten allein, aufgrund der geringen Anzahl und Intensität der erhaltenen Reflexe, nicht für die Erstellung eines exakten Strukturmodells oder die eindeutige Zuordnung zu einer der bekannten Tensid-Mesophasen aus.

Weiterreichende Erkenntnisse konnten erst mit Hilfe der Elektronenmikroskopie gewonnen werden. Die Aufnahmen zeigten, daß die untersuchten Gele, in Analogie zu den flüssigen SCHULMAN schen Mikroemulsionen, aus sphärischen Tröpfchen von ca. 38 nm Durchmesser bestehen. Im Gegensatz zu den flüssigen Mikroemulsionssystemen weisen die Teilchen hier jedoch keine statistische Verteilung ihrer Abstände auf. Vielmehr bilden sie durch gegenseitige Verknüpfung

eine kohärente Struktur. Die vorliegende Matrix erinnert stark an das Sphärokolloidgerüst von Aerosil[®]-Gelen in apolarem Medium (s. Abb. 58).

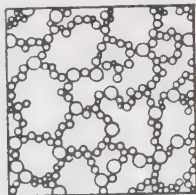


Abb. 58 Sphärokolloidgerüst

Verschiedene eigene Untersuchungen ergaben, daß die Gerüststruktur in Mikroemulsionsgelen über Wassermoleküle durch Wasserstoffbrücken verknüpft ist.

Aus der Schmelzenthalpie konnte eine Bindungsenergie errechnet werden, die mit ca. 30 kJ/Mol im Bereich der Wasserstoffbrückenbindung liegt. Nach gezieltem Zusatz von Stoffen, welche bekanntermaßen auf Wasserstoffbrücken strukturbrechend wirken, war keine Gelbildung mehr zu beobachten. Die Grenzkonzentrationen für gebräuchliche pharmazeutische Hilfsstoffe, z.B. 1.2-Propandiol, die zu gravierenden Konsistenzänderungen führen, wurden quantitativ erfaßt.

Aus den so gewonnenen Daten kann folgendes Strukturmodell abgeleitet werden:

- Tensid (Abb. 59) und dickflüssiges Paraffin bilden unter den genannten Konzentrationsbedingungen (Rezeptur 1) in Wasser Assoziate von ca. 38 nm Durchmesser, die in Abbildung 60 schematisch dargestellt sind.
- Diese Primärassoziate sind durch Wasserstoffbrücken über Wassermoleküle, z.B. gemäß Abbildung 61, miteinander verknüpft und bilden so ein dreidimensionales Gelgerüst.

- Es entsteht ein bikohärentes System (siehe Abbildung 62) aus einer unregelmäßig verzweigten, perlschnurförmigen Matrix, in deren Hohlräumen sich das inkorporierte Wasser befindet.

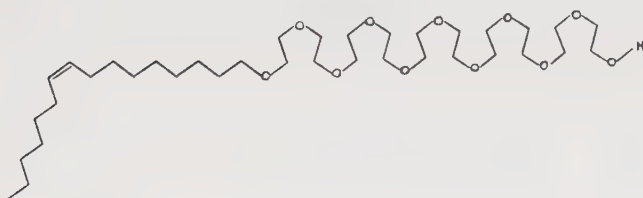


Abb. 59 Polyoxiethylen-10-oleyether (Brij 96®)

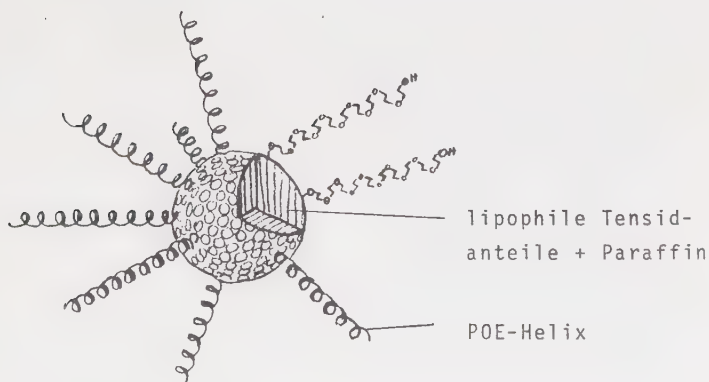


Abb. 60 Schematische Darstellung eines Primär-Assoziates aus POE-Oleyether und Kohlenwasserstoff (in Anlehnung an A.N. Martin)

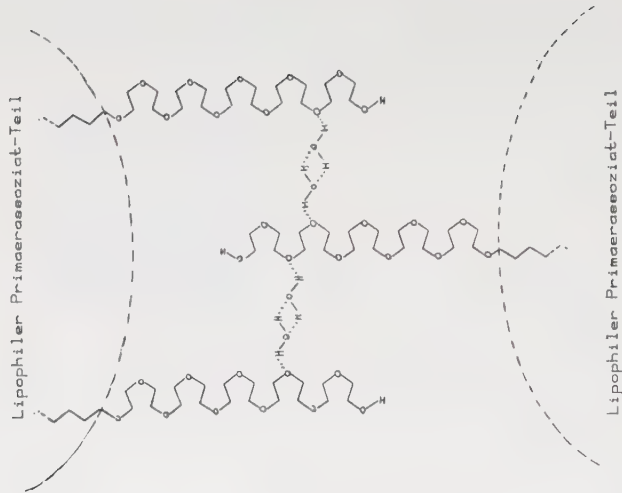


Abb. 61 Schematische Darstellung einer Verknüpfung der Primärassoziate durch Wasserstoffbrückenbindungen über Wassermoleküle

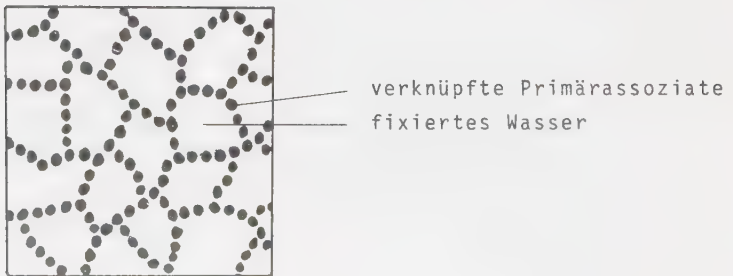


Abb. 62 Schematische Darstellung des räumlichen Aufbaus der Sekundärstruktur (Gelgerüst)

6. Pharmazeutisch-technologisch relevante
 Eigenschaften

6.1. Inkorporierung von Wirkstoffen

Obwohl bereits wirkstofffreie dermatologische Grundlagen auf der Haut eine abdeckende, schützende oder kühlende Wirkung entfalten können, spielen arzneistoffhaltige Dermatika in der Therapie eine weitaus größere Rolle.

Grundsätzlich kann der Wirkstoff in der Grundlage gelöst, emulgiert oder als Feststoff suspendiert vorliegen, wobei man dann von Lösungs-, Emulsions- oder Suspensionssalben spricht. Bei einer Inkorporierung in transparente Gele erhält man naturgemäß nur durch Lösen klare Produkte. Als Arzneistoffe kommen daher nur solche in Frage, deren Löslichkeit in der Grundlage ausreichend hoch ist. Transparente Hydrogele finden in der Praxis bevorzugt Anwendung als Vehikel für wasserlösliche Antihistaminika, Lokalanaesthetika, Lokalantibiotika und Antiseptika. Wasserschwerlösliche Stoffe können in diesen Präparaten nur durch Suspendieren verteilt oder durch Zusatz ausreichender Mengen organischer Lösungsmittel, z.B. Ethanol oder Isopropanol, gelöst werden.

Hydrophile Arzneistoffe

Die Einarbeitung wasserlöslicher Wirkstoffe in Mikroemulsionsgele ist problemlos. Dies wurde am Beispiel des Gentamycinsulfats (0,167 % entsprechend 0,1 % Gentamycin) überprüft und konnte bestätigt werden.

Lipophile Arzneistoffe

Mikroemulsionsgele eignen sich aber auch als Grundlage für wasserschwerlösliche Arzneistoffe, wie beispielhaft für ein topisches Corticosteroid (Fluprednylidenacetat 0,1 %) gezeigt werden konnte.

Das Steroid ist in der auf ca. 308 K (35 °C) erwärmten Schmelze des Tensids löslich, so daß grundsätzlich keine Abweichung von der allgemeinen Herstellungsmethode notwendig ist.

Die Lösungsgeschwindigkeit im Tensid erwies sich jedoch als relativ gering. Dies war insbesondere deshalb von Nachteil, weil dünnschichtchromatographische Untersuchungen ergaben, daß der Steroidester bei längerer Wärmeeinwirkung von ca. 308 K einer hydrolytischen Zersetzung unterliegt. Die Einwirkung der erhöhten Temperatur beim Lösungsvorgang sollte also auf das notwendige Ausmaß und den erforderlichen Zeitraum limitiert werden.

Unter diesem Gesichtspunkt war eine Rezeptur mit 10 % 1,2-Propandiol (Rezeptur 4) im Verhältnis zur Basisrezeptur (Rezeptur 1) für die Einarbeitung topischer Steroide günstiger zu bewerten. Der Wirkstoff kann nämlich in Propylenglykol - 100 mg/10 g - bei Raumtemperatur gelöst werden.

Für die Herstellung des Mikroemulsionsgels muß diese Lösung, abweichend von der allgemeinen Herstellungsvorschrift, zusammen mit der Tensid- und Paraffinkomponente erwärmt werden. Bei Zugabe zum Wasseranteil würde der Wirkstoff ausfallen.

Salicylsäure

Die Salicylsäure ist wegen ihrer keratoplastischen und keratolytischen Eigenschaft eine der am häufigsten verwendeten dermatologischen Wirkstoffe. Ihre Inkorporierung in wasserhaltige Grundlagen ist jedoch nicht unproblematisch und z.T. prohibitiv, weil infolge partieller Lösungs- und Rekristallisationsvorgänge häufig ein nicht vertretbares Partikelwachstum auftritt (77). Hinzu kommt die bekannte Wechselwirkung phenolischer Hydroxylgruppen mit polyoxyethylierten Tensiden.

Auch für eine Einarbeitung in Mikroemulsionsgele war die Prognose ungünstig, denn der Zusatz von Stoffen, welche die Polarität der Wasser- bzw. Paraffinkomponente beeinträchtigen oder mit dem Tensid starke Wechselwirkungen aufweisen, ist, zumindest in höherer Dosierung, nicht ohne Rezepturvariation möglich. Dies hatten schon frühere Versuche (siehe Kap. 5.2.2.) gezeigt.

So war es nicht verwunderlich, daß die Basisrezeptur (Rezeptur 1) bei Zusatz von 1 % Salicylsäure nur trübe Produkte mit verminderter Viskosität lieferte, die zur Phasentrennung neigten. Eine Salicylsäure-Rezeptur mit 1.2-Propandiol (Rezeptur 4) war im Ergebnis nicht besser.

Unter Anwendung des WINSOR schen R-Konzeptes (vergl. Kap. 5.2.2.1.) gelang aber auch hier durch gezielten Einsatz eines weiteren Tensids, im vorliegenden Fall 3 % Polyoxiethylen-20-oleyether, die Lösung des Problems.

Ein transparentes, stabiles Produkt, in dem die Salicylsäure selbst nach 12-monatiger Lagerung keine Neigung zum Auskristallisieren zeigte, hatte folgende Zusammensetzung:

Polyoxiethylen-10-oleyether	27 Teile
Polyoxiethylen-20-oleyether	3 Teile
dickflüssiges Paraffin	5 Teile
Salicylsäure	1 Teil
demineralisiertes Wasser	64 Teile

Für Inkorporierung spezieller Wirkstoffe muß also die Basisrezeptur in jedem Einzelfall auf ihre Eignung geprüft und eventuell variiert werden.

6.2. Wirkstofffreisetzung

Bekanntlich ist die Verfügbarkeit der Wirkstoffe eine Voraussetzung für den therapeutischen Erfolg von Arzneimitteln. Daher findet bei der galenischen Entwicklung dermatologischer Präparate neben der Stabilität von Grundlage und Wirkstoff die Liberation in den letzten Jahren zunehmende Beachtung.

Spezielle Aspekte der lokalen Wirkung

Im Gegensatz zu den peroral oder rektal zu verabreichenden Arzneimitteln, bei denen in den meisten Fällen eine Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt erforderlich ist, wird mit der überwiegenden Zahl von Externa eine lokale Wirkung angestrebt. Daher ist der Applikationsort hier auch der Wirkort. In diesem Fall sollen die Wirkstoffe nur an die Epidermis abgegeben werden; eine transdermale Resorption ist im allgemeinen therapeutisch nicht erforderlich oder wegen systemischer Nebenwirkungen gar unerwünscht.

Ein Arzneistoff, der seine therapeutische Wirkung auf oder in der Haut entfalten soll, muß zunächst aus dem Vehikel

freigesetzt werden. Dies erfolgt durch Diffusion der Verbindung im Vehikel bis zur Grenzfläche Salbe/Haut und ihren Übertritt in das Hautfett bzw. in Hornschichtbestandteile. Nur dieser erste Schritt ist von der Grundlage - falls sie keine spezifischen Penetrationsförderer enthält - abhängig und kann durch ihre Variation beeinflußt werden. Das Verhalten des Wirkstoffs in der Haut wird hauptsächlich durch seine physikalisch-chemischen Eigenschaften bestimmt. So ist es verständlich, daß man sich bei der galenischen Optimierung dermatologischer Präparate in erster Linie auf die Überprüfung der Wirkstoffliberation beschränkt, wenngleich auch Grundlagenkomponenten sog. Schlepperfunktionen zugeschrieben werden.

Die anatomischen und physiologischen Verhältnisse in der Haut sind so komplex, daß eine realistische Simulation durch Modelle in naher Zukunft nicht zu erwarten ist. Bei der Entwicklung eines Dermatikums kommt daher grundsätzlich der klinischen Prüfung eine besondere Bedeutung zu. Für das Screening topischer Arzneiformen in der Entwicklung und für Routinekontrollen während der Produktion sind jedoch Untersuchungen mit Hilfe von Modellen durchaus sinnvoll. Eine reproduzierbare Korrelation zwischen analytischen und klinischen Versuchsergebnissen ist dabei Voraussetzung.

Dazu wurde eine Reihe von in-vivo und in-vitro-Methoden entwickelt, über die bei WOLF und VOIGT (98) sowie bei BLANK (99) eine Übersicht zu finden ist.

In-vivo-Modelle

Über die in-vivo-Methoden kann zusammenfassend gesagt werden, daß sie auf eine Untersuchung des Transports von Arzneistoffen durch die Haut am lebenden Organismus (Mensch, Meerschweinchen, Maus, Ratte, Kaninchen) abzielen. Zum Nachweis

In verschiedenen Hautschichten werden Farb-, Fluoreszenz- bzw. radioaktive Markierungen eingesetzt. Auch pharmakologische Effekte, wie Vasodilatation, Vasokonstriktion, Anästhesie bzw. allergische Reaktionen, oder die analytische Bestimmung im Blut und Urin können zur Beurteilung herangezogen werden.

In-vitro-Modelle

In der Regel beruhen in-vitro-Methoden auf der Verfolgung des Diffusionsverhaltens von Arzneistoffen aus der Grundlage in eine wässrige oder organische Akzeptorphase. Vielfach wird versucht, die Hautbarriere durch natürliche oder künstliche Membranen zu simulieren. Da eine solche Imitation in der Regel nur unzureichend gelingt und die Verwendung von Membranen die Verhältnisse stark komplizieren kann, versucht man in neuerer Zeit auf membranfreie Modelle zurückzugreifen (100,101).

Für Freisetzungsprüfungen, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt werden sollten, war es nicht beabsichtigt, die große Zahl bekannter Modelle um ein zusätzliches zu erweitern. Ziel der Untersuchungen war es vielmehr, an Hand bekannter, einfacher Methoden die Wirkstoffliberation aus Mikroemulsionssealen mit der aus anderen Systemen zu vergleichen.

6.2.1. In-vitro-Freisetzung eines wasserlöslichen Modellarzneistoffs

Agardiffusionstest

Eine der ältesten Modelle zur Überprüfung der Freigabe wasserlöslicher Arzneistoffe aus Dermatika ist der Agardiffusionstest (102,103,104). Es handelt sich um eine offizielle Methode, wenn die Wirksamkeit antimikrobieller Stoffe getestet werden soll (105). Man gießt erwärmte, wässrige Agarlösung in Petrischalen und läßt erkalten. Nach dem Erstarren der Schicht wird das Untersuchungsmaterial in ausgestanzte Löcher oder aufgesetzte Zylinder aus inertem Material gefüllt und die Diffusion wasserlöslicher Arzneistoffe in die Agarschicht beobachtet. Die Detektion kann aufgrund der Eigenfarbe, Fluoreszenz bzw. Farbreaktionen oder auf mikrobiologischem Wege durch Bestimmung der Wachstumshemmzone bei antimikrobiellen Wirkstoffen erfolgen.

Gentamycin als Modellarzneistoff

Als Modellsubstanz zur Überprüfung der Freisetzung wasserlöslicher Arzneistoffe aus Mikroemulsionsgelen wurde Gentamycinsulfat herangezogen.

Gentamycin gehört zur Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika und stellt ein basisches Oligosaccharid-Gemisch dar, das im wesentlichen aus drei Komponenten (C_1 , C_2 und C_{1a}) besteht, bei denen es sich um jeweils nahe verwandte Trisaccharide handelt.

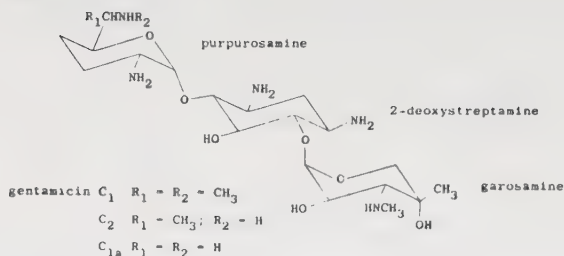


Abb. 63 Gentamycin

Das Gemisch wurde erstmals 1963 aus Micromonospora-Arten isoliert und verfügt über ein sehr breites Wirkungsspektrum. Die Resistenzsituation ist noch ausgesprochen günstig; unempfindliche Stämme werden selten beobachtet und treten unter der Therapie nur vereinzelt auf.

Nebenwirkungen, wie Oto- und Nephrotoxizität, limitieren die systemische Therapie, spielen aber bei topischer Anwendung keine Rolle. Letzteres ist auf die mangelnde Resorption zurückzuführen.

Allergische Reaktionen werden extrem selten beobachtet (unter 1 %).

Es handelt sich also um ein für die äußerliche Anwendung gut geeignetes Breitbandantibiotikum, das in der dermatologischen Praxis bei Infektionskrankheiten durch spezifische Erreger oder, wenn eine Superinfektion bei bestehender Grunderkrankung zu befürchten ist, mit Erfolg eingesetzt wird.

Das Sulfat ist gut wasserlöslich; 1 g Gentamycin entspricht 1,67 g Gentamycinsulfat.

Untersuchungspräparate

Zur Untersuchung der Freisetzung von Gentamycinsulfat aus Mikroemulsionsgelen wurden 0,167 % der Substanz - entsprechend 0,1 % Gentamycin-Base - in die Rezepturen 1 und 3 in gelöster Form inkorporiert. (Herstellungsmethode siehe Kap. 6.1.).

Als Vergleichspräparate dienten vier verschiedene Cremes * mit einem Gentamycingehalt von ebenfalls 0,1 %. Zwei davon waren Handelspräparate (H1 und H2), bei den übrigen handelte es sich um eine ambiphile Creme (106) nach MUCKENSCHNABEL (AMB) und die Ungt. Hydrophilicum nonionicum aquosum des DAC (DAC).

Durchführung des Agardiffusionstests

In Petrischalen von 9,5 cm Durchmesser wurde Antibiotica-Medium No. 2 "Oxoid" (20 g/l dest. Wasser), das dem Grove and Randall Medium No. 5 entspricht, nach der 2-Schichten-Methode eingegossen.

Als Grundschrift dienten jeweils 15 ml Medium; als Saatschicht 5 ml, die mit einer Öse einer 18h-Kultur von *Bacillus Subtilis* (ATCC 6633) beimpft waren.

Zur Aufnahme der Proben dienten sterile Chromnickelstahlzylinder (Innendurchmesser 11,0 mm, Höhe 10,0 mm), die 1 - 2 mm in die Oberfläche der erstarrten Agarschicht eingedrückt waren. Für die Beurteilung der Diffusion des Antibiotikums aus der Grundlage wurde der Durchmesser der Wachstumshemmzone nach 18-stündiger Bebrütung (310 K, 37 °C)

*Handelsüblich sind z.Zt. Gentamycin-Präparate auf Basis von O/W-Cremes.

auf 0,1 mm genau gemessen. Dazu diente ein spezielles Ablesegerät mit Vergrößerungslupe (PAG 1, Carl Zeiss). Die Petrischalen boten Raum für drei Zylinder, so daß jeweils drei Präparate unter gleichen Bedingungen miteinander verglichen werden konnten.

Ergebnisse

Für die verschiedenen gentamycinhaltigen Zubereitungen ergaben sich folgende Hemmhofdurchmesser (Mittelwerte aus $n = 9$):

- a) Vergleich der Mikroemulsionsgele M1 und M3 (Rezeptur 1 und 3) mit den beiden Handelspräparaten H1 und H3

Präparat	Hemmhofdurchmesser	Präparat	Hemmhofdurchmesser
H1	$295,5 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$	H1	$296,1 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$
H2	$296 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$	H2	$297,4 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$
M1	$320,1 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$	M3	$324,6 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$

- b) Vergleich der Mikroemulsionsgele M1 und M3 mit den beiden Cremes AMB und DAC

Präparat	Hemmhofdurchmesser	Präparat	Hemmhofdurchmesser
DAC	$296 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$	DAC	$295,4 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$
AMB	$301,8 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$	AMB	$302,4 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$
M1	$324,3 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$	M3	$321,6 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$

Die Differenz der Hemmhofdurchmesser zum jeweils niedrigsten Wert (ΔD) ist in Abbildung 64 graphisch dargestellt.

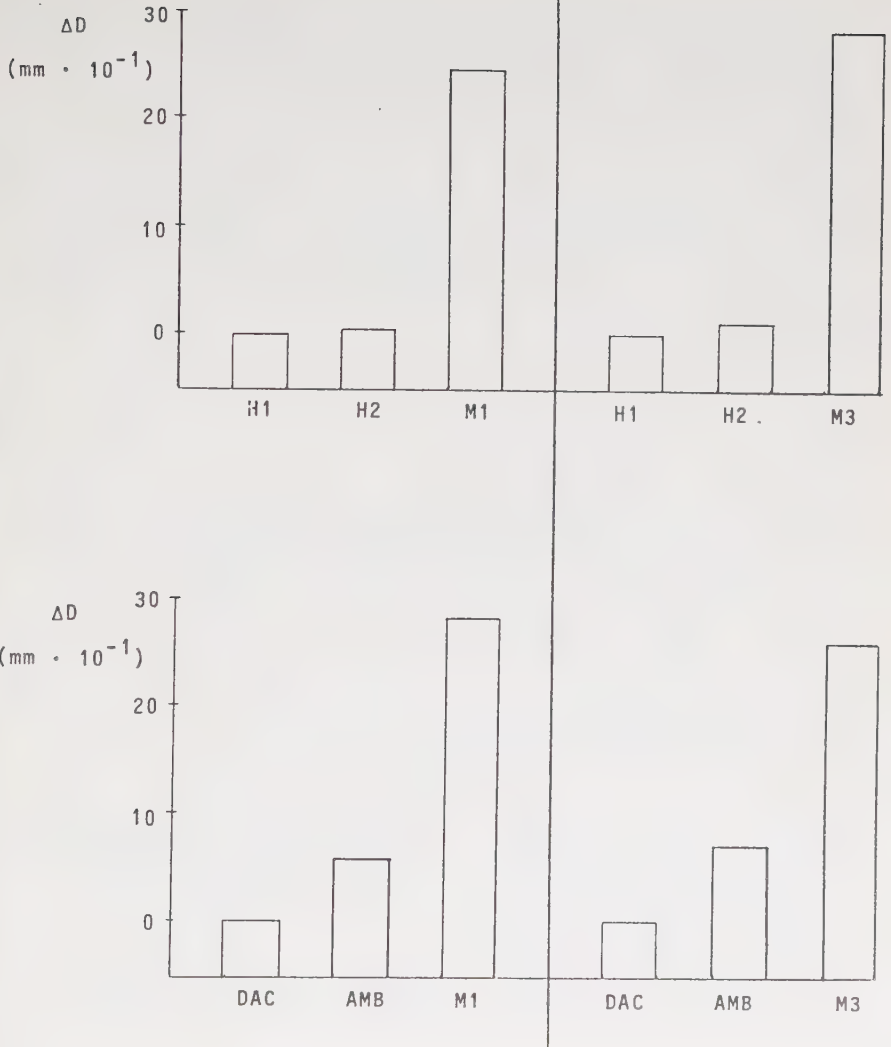


Abb. 64 Vergleich der Mikroemulsionsgele M1 und M3 mit den Handelspräparaten H1 und H2 sowie den Cremes DAC und AMB im Agardiffusionstest

Unter den hier gewählten Versuchsbedingungen waren die Mikroemulsionsgele (Rezeptur 1 und 3) sowohl den Handelspräparaten als auch den beiden anderen Cremegrundlagen bezüglich der Wirkstofffreisetzung im Agardiffusionstest signifikant überlegen ($P < 0,01$).

Es ist zwar bekannt, daß Gele oft gegenüber anderen streichfähigen, dermatologischen Zubereitungen eine günstigere Liberation hydrophiler Arzneistoffe zeigen; jedoch war nicht vorherzusehen, ob und in welchem Ausmaß dies auch für Mikroemulsionsgele zutrifft.

Agardiffusionstest bei erhöhter Keimeinsaat

Die bisher durchgeführten Untersuchungen hatten indessen keine Unterschiede zwischen den beiden Mikroemulsionsgelen M1 und M3 zutage treten lassen. Es sollte daher die Frage geklärt werden, ob bei Erhöhung der Koloniendichte in der Agarschicht eine Differenzierung möglich ist. Dazu wurde ein erneuter Agardiffusionstest mit der dreifachen Keimeinsaat (3 Ösen) durchgeführt, der zu folgenden, in der Abbildung 65 graphisch dargestellten Ergebnissen führte:

Präparat	Hemmhofdurchmesser	Präparat	Hemmhofdurchmesser
DAC	272 mm $\cdot 10^{-1}$	DAC	272,2 mm $\cdot 10^{-1}$
AMB	272,6 mm $\cdot 10^{-1}$	AMB	273,6 mm $\cdot 10^{-1}$
M1	280,1 mm $\cdot 10^{-1}$	M3	292,7 mm $\cdot 10^{-1}$

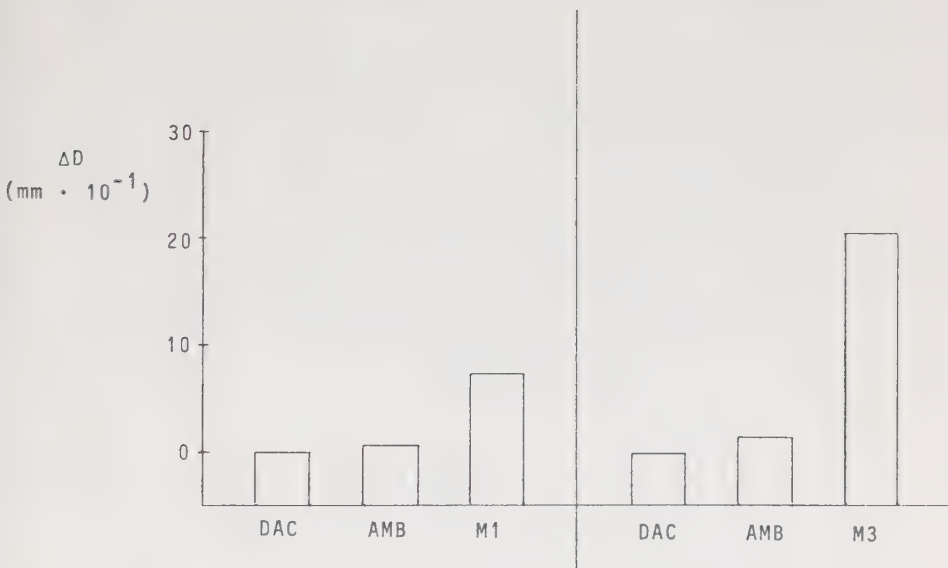


Abb. 65 Vergleich der Mikroemulsionsgele M1 und M3 mit den Cremes DAC und AMB im Agardiffusionstest bei hoher Koloniendichte

Auch unter diesen Bedingungen erwiesen sich die beiden Mikroemulsionsgele M1 und M3 gegenüber den Cremegrundlagen signifikant überlegen ($P < 0,01$). Bei der erhöhten Koloniendichte war zusätzlich ein deutlicher Vorteil der propandiolhaltigen Zubereitung M3 gegenüber der propandioolfreien M1 zu erkennen.

Prüfung auf struktur- oder hilfsstoffbedingte Freisetzungsbeeinflussung

Weiterhin war von Interesse, ob die Freigabe des Antibiotikums durch die Gelstruktur oder Hilfsstoffe, z.B. das Tensid, beeinträchtigt wird.

Dazu wurde die Diffusion des Wirkstoffs aus folgenden drei Zubereitungen einem Vergleich unterzogen:

- a) Mikroemulsionsgel M3 (0,1 % Gentamycin)
- b) eine flüssige Verdünnung des Mikroemulsionsgels M3 mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 5 (0,02 % Gentamycin)
- c) eine Lösung von Gentamycinsulfat in physiologischer Kochsalzlösung (0,1 % Gentamycin).

Zur Untersuchung gelangten jeweils Probenvolumina mit gleichem Gentamycingehalt. Dabei ergaben sich folgende Hemmhofdurchmesser (Mittelwert aus $n = 9$):

a) M3	$270,7 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$
b) M3-Verdünnung	$270,2 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$
c) Gentamycinsulfat-Lösung	$270,3 \text{ mm} \cdot 10^{-1}$

Die Diffusion aus den flüssigen Zubereitungen b und c wies also im Vergleich zu der aus dem Gel keinen Unterschied auf. Somit kann eindeutig festgestellt werden, daß in diesem Fall keine Behinderung der Freigabe durch Struktur- oder Hilfsstoffeinflüsse festzustellen ist. Andererseits findet aber auch keine Begünstigung, etwa durch das Tensid, statt.

6.2.2. In-vitro Freisetzung eines wasserschwerlöslichen Modellarzneistoffs

Zur Auswahl des Wirkstoffs

Glukokortikoide nehmen heute in der Therapie von Hauterkrankungen eine zentrale Stellung ein. Es handelt sich um äußerst potente Pharmaka, denen die moderne Dermatologie wesentliche Fortschritte verdankt (107), wenngleich ein exzessiver Einsatz mit Nachteilen verbunden ist. Angesichts der Bedeutung dieser Substanzklasse sollte ein wasserschwerlöslicher Vertreter als Modellarzneistoff für die Freisetzung lipophiler Substanzen aus Mikroemulsionsgelen herangezogen werden.

Ausschlaggebend für den topischen Einsatz von Cortisonderivaten ist nicht ihre systemische Hormonwirkung, nämlich Glucocorticoid- und Mineralcorticoid-effekt, sondern ihre antiphlogistische und antiallergische Aktivität. Die Wirkungen sind bekanntlich an charakteristische Strukturmerkmale gebunden (107,108), so daß versucht wurde neue Cortisonderivate zu synthetisieren, die bei maximaler therapeutischer Wirkung ein Minimum an unerwünschten Effekten zeigen.

Ein Produkt, das sich besonders für die dermatologische Anwendung als geeignet erwies (109), stellt das von Merck entwickelte 9 α -Fluprednyliden-21-acetat dar.

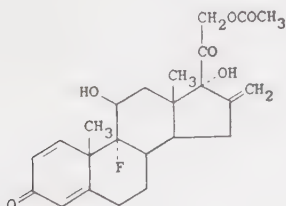


Abb. 66 9 α -Fluprednyliden-21-acetat

Zur Auswahl des Freisetzungsmodells

Bei der Auswahl des Modells waren folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1.) Verzicht auf Membranen, um unerwünschte Effekte zu vermeiden.
- 2.) Einsatz eines organischen Akzeptormediums infolge geringer Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs und Mischbarkeit der Grundlage mit wässrigen Lösungen.
- 3.) Verwendung einer diskontinuierlichen Methode zur Begrenzung des Akzeptorvolumens bei gleichzeitiger Einhaltung von "perfect sink" Bedingungen.

Ein von MUCKENSCHNABEL (106) für die Steroidfreisetzung aus ambiphilen Cremes konzipiertes Modell erfüllte die gestellten Bedingungen und konnte für die beabsichtigten Untersuchungen übernommen werden.

Das verwendete Modell

Die Diffusionsapparatur (siehe Abb. 67) besteht aus einem temperierbaren, doppelwandigen Chromnickelstahl-Zylinder zur Aufnahme des Akzeptormediums, der einen dicht verschraubbaren Boden aus Polytetrafluorethylen besitzt. Diese Sonde ist mit einer zentralen Vertiefung zur Aufnahme der Probe versehen. Zwischen Zylinder und Boden kann als mechanische Barriere ein standardisiertes Cellulosepapier eingespannt werden. Der Deckel der Apparatur besitzt eine zentrale Bohrung zur Einführung eines Rührers. Der Doppelmantel des Zylinders ist mit zwei Stützen zur Thermostatisierung und einem weiteren zur Entnahme des Akzeptormediums versehen.

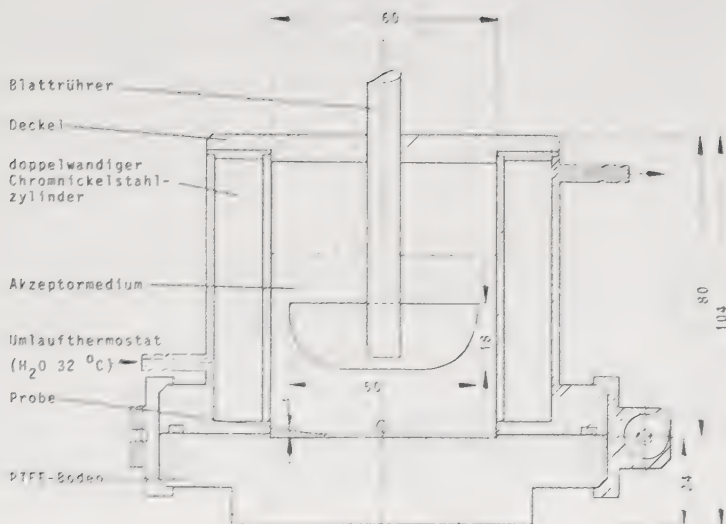


Abb. 67 Diffusionsapparatur

In dieser Diffusionsapparatur wurde eine diskontinuierliche Wirkstofffreisetzung vorgenommen.

Die Bodenvertiefung der Meßzelle - $\varnothing$ 60 mm, Tiefe 1 mm - diente zur Aufnahme der Probe (ca. 2,5 g), deren Gewicht durch Wägung in der Bodenplatte bestimmt wurde. Eine über der Probenschicht angebrachte mechanische Barriere (Whatman Cellulose Papier Nr. 1⁶) trennte den Donatorraum vor Inkubationsmedium. Als Akzeptorphase dienten jeweils 150 ml Butanol-(2) (Merck Art.Nr. 9630), die nach 20 Minuten über einen Ablasshahn unter leichtem Neigen der Apparatur vollständig entnommen und sofort erneuert wurden. Dieser Vorgang wiederholte sich nach 50, 100 und 200 Minuten. Während der ganzen Freisetzung erfolgte eine Temperierung der

Meßzelle auf die mittlere Hauttemperatur von 305 K (32 °C) mit Hilfe eines Umlaufthermostaten (Typ FE, Fa. Haake). Das Aufnahmemedium wurde unter Verwendung eines Blattrührers, der von einem externen Rührmotor (IKA Typ RW 24) mit konstant 50 U/min angetrieben wurde, bewegt.

Analytik

Zur analytischen Bestimmung des freigesetzten Fluprednylidacetats mußten mitdiffundierte Tensid- und Fettbestandteile abgetrennt werden. Dies gelang mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie. Dazu wurde das Butanol am Rotationsverdampfer bei 313 K (40 °C) Wasserbadtemperatur schonend abdestilliert, der Rückstand in wenig Chloroform gelöst, quantitativ in einen 10 ml-Meßkolben überführt und bis zur Marke aufgefüllt. Dann erfolgte eine dünnschichtchromatographische Trennung der Bestandteile dieser Lösung.

Mit Hilfe eines automatischen Auftragegerätes (TLC-Applikator der Fa. ICN) wurden jeweils 30 bis 50 µl auf DC-Platten mit Fluoreszenzindikator (DC-Fertigplatten, Kieselgel 60F254, Merck Art.Nr. 5715) punktförmig aufgetragen.

Als Standard dienten 2 und 4 µl einer Lösung von 50 mg Fluprednylidacetat in 100 ml Chloroform, die unter Verwendung von Mikrokapillaren (Mikrokapillaren 2 µl für die DC, Merck Art.Nr. 10290) appliziert wurden.

Als Fließmittel erwies sich Chloroform-Methanol-Cyclohexan (57 : 7 : 36) bei einer Laufstrecke von 2 x 15 cm mit Zwischentrocknung als geeignet.

Die quantitative Auswertung der DC-Flecke erfolgte reflexphotometrisch (Chromatogramm-Spektralphotometer KM3 der Fa. Carl Zeiss mit Integrator), die Detektion über Fluoreszenzlöschung.

In Abbildung 68 ist die verwendete Messanordnung schematisch dargestellt.

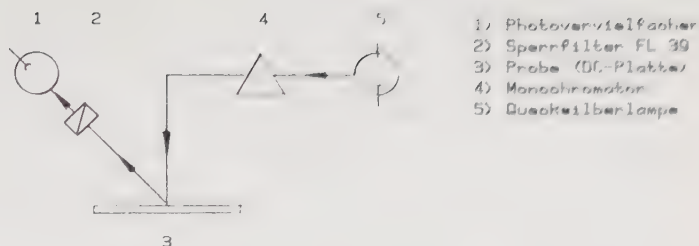


Abb. 68 Schematische Darstellung der Messanordnung zur quantitativen Bestimmung der Fluoreszenzlöschung auf DC-Platten

Wie die Eichkurve (Abb. 69) zeigt, ist die aufgetragene Probenmenge im Bereich von 0 bis 2,25 μg dem Anstieg der Fluoreszenzlöschung proportional.

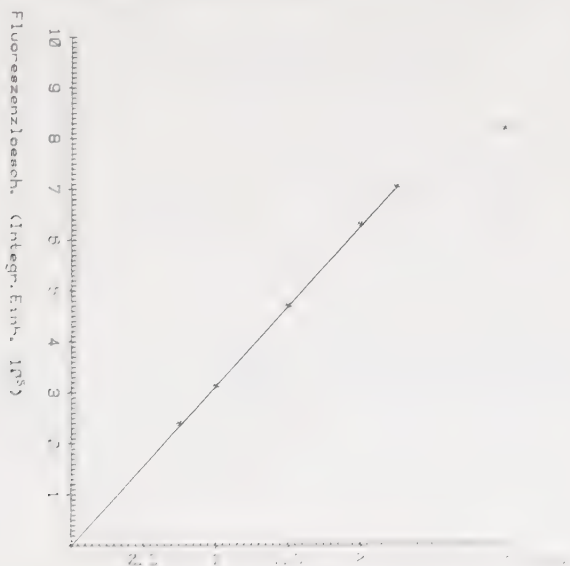


Abb. 69 Eichgerade. Fluoreszenzlöschung in Abhängigkeit von der aufgetragenen Probe

Kinetik der Wirkstoffliberation

Bevor ich die Versuchsergebnisse vorstelle, soll kurz auf die mathematische Beschreibung von Liberationsvorgängen aus streichfähigen Dermatika eingegangen werden.

Bei dem beschriebenen Freisetzungsmodell gibt die Grundlage den Arzneistoff an ein als "perfect sink" fungierendes Medium ab. Die mathematische Formulierung derartiger Diffusionsvorgänge gelang erstmals 1960 T. HIGUCHI (110,111) und W.J. HIGUCHI (112,113) nach bahnbrechenden Untersuchungen der Wirkstofffreigabe aus unterschiedlichen Salben.

Für Suspensions-, Lösungs- und Emulsionssalben werden voneinander abweichende Gesetzmäßigkeiten beschrieben. Bei den im Rahmen dieser Arbeit interessierenden Lösungssalben gilt folgende vereinfachte Beziehung, die unter der Bezeichnung $\sqrt{t}$ -Gesetz bekannt ist:

$$Q = F \cdot 2 C_0 \sqrt{\frac{Dt}{\pi}}$$

Q = zur Zeit t freigesetzte Arzneistoffmenge

F = Diffusionsfläche

C_0 = Ausgangskonzentration des Arzneistoffs in der Grundlage

D = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs in der Grundlage

Die freigesetzte Wirkstoffmenge ist also von der Anfangskonzentration C_0 des Wirkstoffs in der Grundlage abhängig. Diese Abhängigkeit ist aber nicht direkt proportional, sondern entspricht einer Wurfelfunktion. Trägt man Q gegen $\sqrt{t}$ graphisch auf, so ergibt sich nach obiger Gleichung eine Gerade.

Die Gültigkeit dieses mathematischen Modells ist jedoch von bestimmten vereinfachenden Voraussetzungen abhängig:

- Die Grundlage enthält nur einen einzigen Wirkstoff, dessen Diffusion durch Begleitstoffe nicht beeinträchtigt wird.
- Der Diffusionsgradient bleibt in der gesamten Salbenschicht stationär.
- Der Wirkstoff diffundiert nur in einer Richtung und wird rasch und vollständig aus dem Gleichgewicht entfernt ("perfect sink"-Bedingungen).

Eine spätere Überprüfung durch andere Autoren (114,115,77) ergab, daß weitere Einschränkungen notwendig sind.

An der Freigabe sind offenbar mehrere Prozesse unterschiedlicher Geschwindigkeit beteiligt, wobei der HIGUCHI-Ansatz nur die Anfangsphase beschreibt. Er gilt daher nur bei ausreichender Salbenschichtdicke und in einem bestimmten Konzentrationsbereich, welcher nach BRUNNER (114) zwischen 10 und 70 %, nach VOIGT bei ≤ 30 % liegt.

Ergebnisse der Steroidfreisetzung

Zur Untersuchung der Steroidfreisetzung aus Mikroemulsionsgelen wurde die Rezeptur Nr. 4 mit 0,1 % Fluprednylidenacetat herangezogen (Herstellungsmethode siehe Kap. 6.1., Seite 126). Als Vergleichspräparat diente ein Polyacrylatgel folgender Zusammensetzung:

Fluprednylidenacetat	0,1 Teile
Carbopol® 940	1,5 Teile
Ethanol	48,7 Teile
Triethanolamin	2,3 Teile
Wasser	47,4 Teile

Derartige Alkoholgele, die den Wirkstoff in gelöster Form enthalten, weisen bekanntlich in der Regel sehr gute Libe-
rationseigenschaften auf.

In den beiden folgenden Tabellen ist die kumulative Wirk-
stofffreigabe der zwei Testpräparate (n = 3) angegeben.

Mikroemulsionsgel (Rezeptur 4)				
Zeit (min)	Zeit ($\sqrt{\text{min}}$)	Q (freigesetzte Wirkstoffmenge in %)		
		1	2	3
20	4,47	13,7	17,9	22,9
50	7,07	34,7	36,9	43,9
100	10,00	50,9	58,8	52,3
200	14,14	64,5	69,5	65,5

Tabelle 9: Kumulative Steroidfreigabe des Mikroemulsionsgels

Carbopol [®] -Gel				
Zeit (min)	Zeit ($\sqrt{\text{min}}$)	Q (freigesetzte Wirkstoffmenge in %)		
		1	2	3
20	4,47	22,7	22,6	22,7
50	7,07	40,4	43,2	42,0
100	10,00	53,6	61,0	57,6
200	14,14	67,9	77,3	74,2

Tabelle 10: Kumulative Steroidfreigabe des Polyacrylatgels

Abbildung 70 zeigt die Freisetzungskurven in Form von $Q/\sqrt{t}$ -Diagrammen.

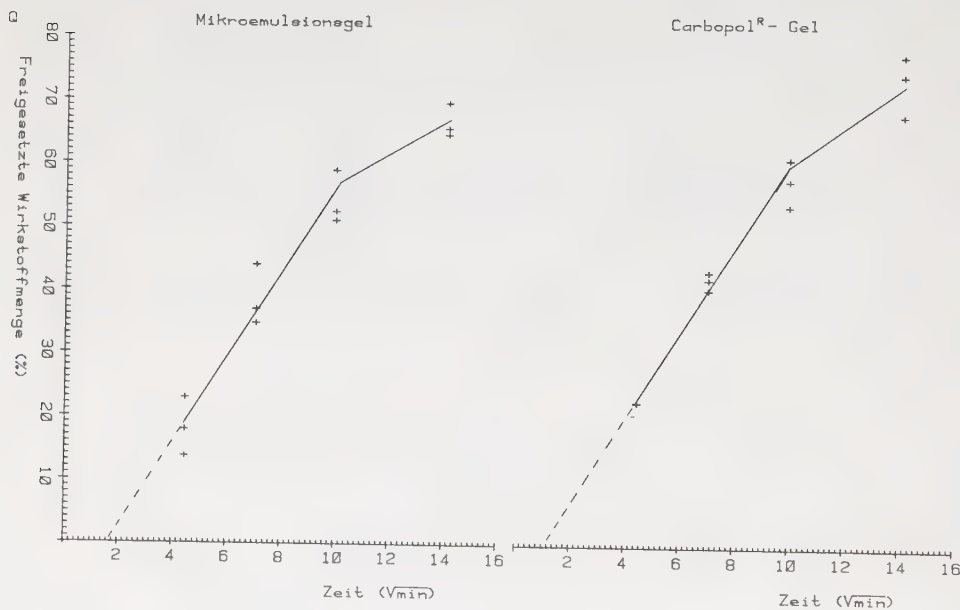


Abb. 70: Freisetzung von Fluprednylideneacetat (Q/ $\sqrt{V}$)

Die Ergebnisse lassen erkennen, daß beide Grundlagen unter den beschriebenen Versuchsbedingungen eine in Ausmaß und Geschwindigkeit günstige Freisetzung des inkorporierten Wirkstoffs zeigen. Dabei ist zwischen beiden Gelen kein signifikanter Unterschied feststellbar, denn die Abweichungen liegen innerhalb der Fehlerbreite der Methode.

Auch hier fällt der schon erwähnte Effekt auf, daß bei höheren Freisetzungsraten von über 50 % unter den gewählten, praxisnahen Bedingungen einer niedrigen Schichtdicke (1 mm) die Linearität der $Q/\sqrt{t}$ -Kurve nicht mehr gegeben und damit die Gültigkeit der HIGUCHI-Gleichung eingeschränkt ist.

6.3. Stabilitätsuntersuchungen

Die im Jahre 1968 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erlassenen GMP-Richtlinien (116,117,118) verpflichten den Hersteller von Arzneimitteln u.a. dazu, die Haltbarkeit seiner Zubereitungen sicherzustellen. In diesem Zusammenhang wurden von der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (A.P.V.) Richtlinien zur "Haltbarkeit und Lagerung von Arzneimitteln" erarbeitet (119).

Danach ist unter Haltbarkeit eines Arzneimittels sein konstanter Wirkstoffgehalt und unveränderter galenischer Zustand über einen bestimmten Zeitraum hinweg zu verstehen. Der Wirkstoffgehalt gilt als konstant, solange 90 % des deklarierten Wertes nicht unterschritten werden. Der galenische Zustand ist als unverändert anzusehen, wenn Veränderungen nicht oder nur in einem Umfang eingetreten sind, die auf die bestimmungsgemäße Anwendung, die physiologische Verfügbarkeit und die Toxizität keinen Einfluß haben.

6.3.1. Stabilität der Grundlage

Um in der Entwicklungsphase von Präparaten Prognosen über ihre Stabilität ohne Durchführung von Langzeitprüfungen zu ermöglichen, ist es üblich, verkürzte Lagerversuche unter verhältnismäßig extremen Temperaturen vorzunehmen (120).

Zu diesem Zwecke wurden 3 Mikroemulsionsgele (Rezeptur 1, 3 und 5) vier Wochen lang in Aponormtuben bei unterschiedlichen Temperaturen gelagert:

- a) Kältelagerung bei 253 K (-20°C) im Tiefkühlschrank
- b) Lagerung bei erhöhter Temperatur von 317 K (44°C)
- c) Wechseltemperaturlagerung, alternierend bei 281 K (8°C) und 317 K (44°C) im 24 h-Rhythmus.

Anschließend wurden die Muster 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur belassen und zur Beurteilung der Stabilität folgende Kriterien herangezogen:

- Visuelle Prüfung nach Aussehen, Homogenität und Transparenz.
- Bestimmung der Brechungsindices
- Rheologische Prüfung
- Bestimmung der Temperatur des Gel-Sol-Übergangs (DTA)

Visuelle Beurteilung

Die Prüfung ergab, daß alle Präparate nach vier Wochen Lagerung unter den genannten Bedingungen keine Veränderungen hinsichtlich ihres Aussehens, der Homogenität und Transparenz aufwiesen.

Bestimmung der Brechungsindices

Die refraktometrische Untersuchung brachte die in folgender Tabelle aufgeführten Ergebnisse:

	Brechungsindex n_D^{20}		
	Rp.Nr. 1	Rp.Nr. 3	Rp.Nr. 5
1 d nach Herstellung	1,3835	1,3893	1,3985
nach Kältelagerung, 4 Wo.	1,3835	1,3892	1,3985
nach Wärmelagerung, 4 Wo.	1,3837	1,3893	1,3986
nach Wechseltemp.-Lagerung, 4 Wo.	1,3836	1,3891	1,3984

Tabelle 11: Brechungsindices der Mikroemulsionsgele nach Lagerung

Der Brechungsindex der Muster blieb also nach Lagerung unverändert.

Rheologische Prüfung

Mit einer Platte-Kegel-Meßeinrichtung wurden Fließgrenze (τ_0) und Quasiviskosität (η_Q) bei einer Schergeschwindigkeit $D = 945 \text{ s}^{-1}$ der Präparate rotationsviskosimetrisch bestimmt. Die gemessenen Werte sind in Tabelle 12 aufgeführt.

	Rp.Nr. 1		Rp.Nr. 3		Rp.Nr. 5	
	τ_0	η_Q	τ_0	η_Q	τ_0	η_Q
	$N \cdot cm^{-2}$	$Pa \cdot s$	$N \cdot cm^{-2}$	$Pa \cdot s$	$N \cdot cm^{-2}$	$Pa \cdot s$
1 d nach Herstellung	1,256	2,905	0,864	2,739	0,707	0,913
nach Kälte-lagerung, 4 Wo.	1,366	3,121	1,021	2,905	0,864	1,038
nach Wärme-lagerung, 4 Wo.	1,366	3,117	1,021	2,822	0,785	0,913
nach Wechseltemp.-lagerung, 4 Wo.	1,374	3,125	1,021	2,739	0,824	1,038

Tabelle 12: Fließgrenze (τ_0) und Quasiviskosität (η_Q) der Mikroemulsionsgele nach Lagerung.

Es ist zu erkennen, daß die Konsistenz der untersuchten Produkte bei Lagerung leicht zunimmt. Dieses Phänomen ist in der Regel auch bei anderen thixotropen Zubereitungen, wie Salben oder Cremes, zu beobachten und wird als "Nachhärtung" bezeichnet. Im vorliegenden Fall ist die Tendenz des Systems zur Verfestigung so schwach ausgeprägt, daß sie für die bestimmungsgemäße Anwendung keinerlei praktische Bedeutung hat.

Bestimmung der Temperatur des Gel-Sol-Übergangs

Die Muster wurden nach Herstellung und Lagerung differentialthermoanalytisch untersucht. Dabei waren keinerlei Abweichungen im prinzipiellen Verlauf der DTA-Kurven (vgl.

Abb. 30, S. 64) zu erkennen. Für das jeweilige Peakmaximum wurden folgende Temperaturen ermittelt:

	Temperatur des Schmelzpeakmax.		
	Rp.Nr. 1	Rp.Nr. 3	Rp.Nr. 5
1 d nach Herstellung	309,3 K	307,2 K	306,3 K
nach Kältelagerung, 4 Wo.	311,7 K	309,5 K	308,6 K
nach Wärmelagerung, 4 Wo.	310,8 K	308,7 K	308,6 K
nach Wechseltemp.-Lagerung, 4 Wo.	310,8 K	308,4 K	308,4 K

Tabelle 13: Temperatur des Gel-Sol-Übergangs bei Mikroemulsionsgelen nach Lagerung

Die bei der rheologischen Überprüfung festgestellte Konsistenzenerhöhung der Systeme nach Lagerung macht sich auch in einer Verschiebung ihres Schmelzbereichs in Richtung höherer Temperaturen bemerkbar. Offenbar nimmt die Anzahl der als interpartikuläre Hartkräfte wirksamen Wasserstoffbrückenbindungen und damit der Ordnungsgrad zu.

Die Schmelztemperatur einer Substanz ist bekanntlich die Temperatur, bei der die Schmelze im Gleichgewicht mit dem ungeschmolzenen Anteil steht. Sie wird durch den Quotienten aus Enthalpieänderung und der auftretenden Entropiedifferenz bestimmt:

$$T_S = \frac{\Delta H}{\Delta E}$$

(T_S = Schmelztemperatur; H = Enthalpie, E = Entropie)

Durch Zunahme des Ordnungsgrades einer Substanz kommt es zu einem Anstieg ihrer Schmelzenthalpie. Damit ist aber nach o.a. Gleichung eine Erhöhung der Schmelztemperatur verbunden, wenn man davon ausgeht, daß die Entropieänderung praktisch konstant bleibt.

Die geringfügige Erhöhung der Temperatur des Gel-Sol-Übergangs nach Lagerung ist für die dermatologische Anwendung der Systeme praktisch nicht relevant, da sie in jedem Fall oberhalb der durchschnittlichen Hauttemperatur von 303 bis 305 K (30 - 32 °C) liegt.

6.3.2. Stabilität inkorporierter Wirkstoffe

Zur Überprüfung der Wirkstoff-Stabilität in Mikroemulsionsgelen wurden die bereits im Rahmen der Freisetzungsversuche eingesetzten Modellarzneistoffe, nämlich Gentamycinsulfat und Fluprednylidenacetat, herangezogen. Die Rezepturen 1 und 3 mit einem Gentamycingehalt von 0,1 % sowie die Rezeptur 4 mit 0,1 % Fluprednylidenacetat wurden in Aponorm-

tuben 18 Monate bei Zimmertemperatur gelagert. Obwohl die Präparate nicht konserviert waren, konnten keine Anzeichen einer mikrobiellen Zersetzung festgestellt werden (vergleiche Kap. 7.1.1.).

Gentamycinsulfat

Die gentamycinhaltigen Zubereitungen wurden durch mikrobiologische Aktivitätsbestimmung, wie in Kap. 6.2.1., Seite 133, beschrieben, untersucht (Variationsbreite < 4 %). Ein Vergleich der gelagerten mit frisch hergestellten Proben ließ keinen Rückgang des Wirkstoffgehaltes erkennen.

Die gelagerten Muster wiesen jedoch eine gelbliche Verfärbung auf. Derartige Erscheinungen sind auch von anderen Aminoglykosid-Antibiotika bekannt (121) und werden auf die oxidative Zersetzung außerordentlich geringer Wirkstoffmengen zurückgeführt, so daß eine Gehaltsabnahme praktisch nicht feststellbar ist.

Die Gegenwart solch farbiger Produkte wird daher selbst bei der Reinheitsprüfung von Gentamycinsulfat toleriert (122).

Fluprednylidenacetat

Die Haltbarkeit von Lösungen lokal anwendbarer Corticosteroidester wird in erster Linie durch die Esterhydrolyse beeinträchtigt (121). Eine derartige Zersetzung von Fluprednylidenacetat kann in Mikroemulsionen dünnenschichtchromatographisch nachgewiesen werden.

Dazu wird eine Lösung von ca. 1 g Gel in 10 ml Ethanol einer DC-Trennung unterworfen (Methode siehe Kap. 6.2.2., Seite 142). Eine Hydrolyse des Wirkstoffs wird durch das Auftreten eines zweiten Substanzflecks mit niedrigerem

Rf-Wert erkennbar.

Das Präparat, in welches der Wirkstoff durch Lösen in wenig 1.2-Propandiol inkorporiert worden war (Rezeptur 4), wies auch nach 18-monatiger Lagerung eine derartige Wirkstoffzersetzung nicht auf. Der Gehalt war praktisch unverändert.

Es ist also davon auszugehen, daß Fluprednylidenacetat unter Beachtung herstellungstechnischer Vorsichtsmaßnahmen (vergl. Kap. 6.1., Seite 126) in dieser Grundlage besonders stabil ist.

Diskussion

In der Literatur findet man häufig Hinweise, daß hydrolyse- oder oxidationsempfindliche Stoffe in Mikroemulsionsgelen auch bei erhöhter Temperatur außergewöhnlich stabil seien (6,9), ohne daß konkrete Angaben über bestimmte Arzneistoffe gemacht werden. Dies steht in Übereinstimmung mit den hier durchgeführten Untersuchungen.

Die Publikationen verschiedener Arbeitskreise lassen jedoch erkennen, daß diese vorteilhafte Stabilität nicht immer zu beobachten ist. MUBARAK (35) überprüfte die Haltbarkeit einer Reihe von Arzneistoffen in Mikroemulsionen und gibt eine Übersicht der Arbeiten anderer Autoren, die sich mit dem Einfluß von Emulgatoren auf die Wirkstoffstabilität beschäftigt haben. Dabei ergab sich kein einheitliches Bild. Neben stabilen Produkten wurden auch solche mit Zersetzungserscheinungen beobachtet.

Es sind also in jedem Einzelfall entsprechende Prüfungen vorzunehmen.

7. Mikrobiologische Untersuchungen

Praktisch alle Arzneiformen können mit Mikroorganismen durch deren ubiquitäre Anwesenheit kontaminiert werden. Selbst bei Präparaten in sterilisierten Mehrdosenbehältnissen muß bekanntlich bei der Entnahme mit einer Rekontamination gerechnet werden. Die einzelnen Darreichungsformen sind jedoch in unterschiedlichem Ausmaß für einen mikrobiellen Befall prädestiniert. Insbesondere flüssige und halbfeste, wasserhaltige Arzneiformen, z.B. O/W-Cremes oder Hydrogele, stellen in Abhängigkeit von ihrer Zusammensetzung oft gute Nährmedien dar, so daß ein Zusatz von Konservierungsmitteln in der Regel unverzichtbar ist.

Angesichts der quantitativen und strukturellen Unterschiede zwischen Mikroemulsionsgelen und konventionellen streichfähigen Dermatika war die Gefährdung dieser Systeme durch mikrobiellen Befall näher zu untersuchen.

Wegen der bekannten Nachteile üblicher Konservierungsmittel, wie allergisierende Eigenschaften und mögliche Wechselwirkungen mit Rezepturkomponenten bestand ein erhebliches Interesse an der Klärung der Frage, ob bisher nicht speziell zur Konservierung genutzte, gebräuchliche Hilfsstoffe eine ausreichende keimreduzierende Wirkung in Mikroemulsionsgelen aufweisen.

7.1. Orientierende Versuche

Zunächst wurde eine literaturbekannte Basisrezeptur (123) im Hinblick auf eine Vereinfachung und den beabsichtigten Zusatz antimikrobiell wirksamer Hilfsstoffe modifiziert. Die dabei resultierenden Testpräparate (T1 und T2), welche im Rahmen der folgenden Untersuchungen eingesetzt wurden,

hatten nachstehende Zusammensetzung:

	T1	T2	
Eumulgin® B3 1)	12,0	13,0	Teile
Cetiol® HE 2)	20,0	20,0	Teile
dickfl. Paraffin	5,0	5,0	Teile
Glycerol 85 %	--	10,0	Teile
demin. Wasser	63,0	52,0	Teile

Herstellungsmethode:

Die Tenside und das Paraffin werden auf 368 K (95 °C) erhitzt. In diese Schmelze gießt man das getrennt auf gleiche Temperatur gebrachte Wasser und rührt leicht um. Zur Vermeidung von Lufteinschlüssen wird bei 333 K (60 °C) in Kruken oder Tuben abgefüllt und auf Raumtemperatur abgekühlt.

Die Beurteilung eines eventuell auftretenden Mikroorganismenwachstums erfolgte bei den orientierenden Vorversuchen, angesichts des sonst relativ großen experimentellen Aufwandes, nur visuell.

1) Polyoxiethylen-30-cetylstearylether

2) Polyoxiethylen-7-glycerolfettsäurepartialester

7.1.1. Visuelle Prüfung auf mikrobiellen Befall

Je zehn 50 g-Proben der Mikroemulsionsgele T1 und T2 (s. Seite 158) wurden nach Herstellung in transparente 100 ml-Kunststoffkruken gefüllt und sofort verschlossen, so daß eine "feuchte Kammer" entstand, die ein Schimmelpilzwachstum begünstigen sollte.

Nach drei bis vier Monaten Lagerzeit zeigten nur zwei dieser Zubereitungen in den geschlossenen Behältnissen ein leichtes Schimmelpilzwachstum. Ein Muster, das zur Probenentnahme mittels unsteriler Spatel mehrfach geöffnet wurde, war bereits nach sechs bis acht Wochen mit *Penicillium spec.* kontaminiert. Bei üblichen O/W-Cremes ist hingegen unter den gleichen Bedingungen bereits nach 14 Tagen ein deutlicher mikrobieller Befall feststellbar (124).

Erneut hergestellte Proben, die in einem weiteren Versuch während des Beobachtungszeitraums mehrfach für einige Stunden dem Luftkontakt ausgesetzt wurden, um eine nachträgliche Kontamination zu ermöglichen, waren nach sechs bis acht Wochen mit Schimmelpilzen bewachsen.

Es ist zu erkennen, daß die untersuchten Mikroemulsionsgele gegenüber O/W-Cremes in ungeöffneter Verpackung einen günstigeren mikrobiologischen Status aufweisen.

Nach Rekontamination ist aber auch bei diesen Systemen mit mikrobiellen Zersetzungserscheinungen zu rechnen, so daß entsprechende Präventivmaßnahmen ergriffen werden müssen.

7.1.2. Prüfung nach Zusatz von Hilfsstoffen als potentielle Konservierungsmittel

Aus der Literatur ist bekannt, daß verschiedene Diole oder Komponenten aetherischer Öle antimikrobielle Wirkung besitzen (125,126,127). Ein Zusatz derartiger Stoffe zu Mikroemulsionsgelen könnte sich daher günstig auf die mikrobielle Stabilität der Grundlage auswirken. Zur Klärung dieser Frage wurde ein entsprechendes Screening durchgeführt, wobei die Möglichkeit der Rekontamination durch wiederholtes, mehrstündiges Öffnen der Behälter gegeben war. Eine Klassifizierung des mikrobiellen Befalls erfolgte nach folgendem Schema:

- kein sichtbarer Bewuchs
- + leichter Bewuchs
- ++ stärkerer Bewuchs
- +++ starker Bewuchs
- ∅ Produkte waren durch die zugesetzten
Stoffe nicht transparent und wurden
zur Beurteilung nicht herangezogen.

7.1.2.1. Substitution von Glycerol durch Diole

In Rezeptur T2 (s. Seite 158) wurde der Glycerolanteil partiell durch 1.2-Propandiol bzw. 1.3-Butandiol substituiert. Bei der Lagerung ergab sich für die verschiedenen Muster folgender Befund:

Prozentgehalt an		Lagerzeit (Wochen)				
Propandiol/Glycerol		2	3	4	8	20
0	10	-	-	+	++	+++
2,5	7,5	-	-	-	+	+
5	5	-	-	-	-	+
7,5	2,5	∅	∅	∅	∅	∅
Butandiol/Glycerol		2	3	4	8	20
0	10	-	-	+	++	+++
2,5	7,5	-	-	-	+	+
5	5	∅	∅	∅	∅	∅
7,5	2,5	∅	∅	∅	∅	∅

Tabelle 14: Mikrobiologischer Status der Rezeptur T2 nach
Zusatz von Diolen

5 % 1.2-Propandiol und 2,5 % 1.3-Butandiol vermochten unter diesen Versuchsbedingungen ein sichtbares Schimmelpilzwachstum über einen Zeitraum von ca. 8 Wochen zu inhibieren. Der Befall wird gegenüber der Grundrezeptur T2 (10 % Glycerol) um etwa vier Wochen verzögert. Möglicherweise besser wirksame, höhere Konzentrationen sind für diese Rezeptur ungeeignet, weil keine transparenten Systeme resultieren.

7.1.2.2. Zusatz von Komponenten aetherischer Öle

Der Rezeptur T1 (s. Seite 158) wurden Substanzen zugesetzt, die Bestandteile aetherischer Öle sind und als Geruchs- und Geschmacksstoffe eingesetzt werden können. Die Einarbeitung erfolgte in die noch flüssigen, ca. 323 K (50 °C) warmen Zubereitungen. Nach gleichmäßiger Verteilung mit einem Glasstab wurden die Gefäße bis zur Abkühlung auf Raumtemperatur verschlossen gehalten.

Als potentielle Konservierungsmittel für Mikroemulsionsgele wurden Verbindungen eingesetzt, die im Rahmen der Untersuchungen von MUCKENSCHNABEL zur Konservierung von Cremegrundlagen (124) günstige Eigenschaften hatten erkennen lassen:

- Terpene: Linalool und Farnesol
- Aliphatische und aromatische Alkohole: C₈-Alkohol, C₉-Alkohol, β -Phenylethylalkohol
- Aliphatische Aldehyde: C₈-Aldehyd, C₉-Aldehyd.

Die Konzentration der zugesetzten Stoffe betrug meist 0,2 % und lag damit in einer Größenordnung, die für Konservierungsmittel vom Typ der PHB-Ester oder Sorbinsäure üblich ist. β -Phenylethylalkohol, der sonst in einer höheren Dosierung von ca. 1 % eingesetzt wird, diente zum Vergleich.

Nach Lagerung ergab sich folgender Befund:

pot. Konser- vierungsstoffe	Konz. (%)	Lagerzeit (Wochen)				
		2	3	4	8	20
Linalool	0	-	-	+	++	+++
	0,2	-	-	-	++	+++
	0,4	-	-	-	+	+(+)
Farnesol	0	-	-	+	+++	+++
	0,2	-	-	-	++	+++
	0,4	-	-	-	++	+++
β-Phenylethyl- alk. (Standard)	0,2	-	-	+	+++	+++
C ₈ -Alkohol	0,2	-	-	-	++	+++
C ₉ -Alkohol	0,2	-	-	-	++	+++
C ₈ -Aldehyd	0,2	-	-	-	-	+
C ₉ -Aldehyd	0,2	-	-	+	++	+++

Tabelle 15: Mikrobiologischer Status der Rezeptur T1 nach
Zusatz von aetherischen Ölen

Es ist zu erkennen, daß die Mehrzahl der Verbindungen im Präparat T1 ein Schimmelpilzwachstum erst nach acht Wochen zuließen.

Deutliche Vorteile wies der C₈-Aldehyd auf, während der β-Phenylethylalkohol schlechter wirksam war.

Eine ausreichende konservierende Wirkung lag bei diesen Konzentrationen jedoch in keinem Fall vor.

7.1.3. Prüfung von Geruchs- und Geschmacksstoffen auf ihre antimikrobielle Wirkung in der Dampfphase

Zur Überprüfung ihres Wirkungsspektrums wurden einige schon zuvor eingesetzte Komponenten aetherischer Öle im Filterpapierscheibentest nach KELLNER und KOBER (128) untersucht. Als Testorganismen dienten folgende Bakterien und Pilze:

- Staphylococcus aureus
- Pseudomonas aeruginosa
- Penicillium species

Petrischalen mit Casein-Soja-Pepton-Agar (CSP-Agar) wurden mit je einem Tropfen der betreffenden Flüssigkultur bzw. Sporenabschwemmung beimpft, so daß die Flüssigkeit gleichmäßig auf der Agaroberfläche verteilt war. In den Deckel der Schalen wurde eine Filterpapierscheibe gelegt, die mit zwei Tropfen der zu testenden Flüssigkeit getränkt war. Die Bebrütung der Petrischalen erfolgte in umgekehrter Position (Filterpapier unten, Agar oben) bei 310 K (37 °C) für Bakterien bzw. bei 295 K (22 °C) für Pilze.

Für das Ergebnis der Methode ist neben der antimikrobiellen Aktivität der Testsubstanzen ihre Flüchtigkeit bzw. ihr Dampfdruck von Bedeutung.

Die Beurteilung wurde nach zwei bzw. zehn Tagen gemäß folgendem Schema vorgenommen:

- kein Wachstum
- + starke Hemmwirkung (wenige Kolonien)
- ++ leichte Hemmwirkung
- +++ keine erkennbare Hemmung im Vergleich zum Leerwert.

Es ergab sich folgender Befund:

	Penicill. spec.	Pseudom. aerug.	Staph. aureus
Linalool	-	+++	-
C ₈ -Aldehyd	-	++	-
C ₈ -Alkohol	-	+++	-
β-Phenylethyl- alkohol (Standard)	+	+	+++
Leerwert	+++	+++	+++

Tabelle 16: Filterpapierscheibentest (128) von Komponenten
aetherischer Öle

Die untersuchten Stoffe zeigten unter den genannten Bedingungen eine gute antimikrobielle Wirksamkeit gegen *Penicillium spec.* und *Staph. aureus*. Gegen *Pseudomonas aerug.* hingegen war mit Ausnahme des C₈-Aldehyds keine Hemmwirkung zu erkennen. β-Phenylethylalkohol, der als gebräuchliches Konservierungsmittel gilt und hier zum Vergleich eingesetzt wurde, vermochte nur das Wachstum von *Penicillium spec.* und *Pseudomonas aerug.* zu behindern; gegen *Staph. aureus* war er wirkungslos.

Es mußten also weitere Versuche zur Sicherung der mikrobiologischen Stabilität von Mikroemulsionsgelen durchgeführt werden.

7.2. Konservierungsbelastungstest

Die bisher beschriebenen Versuche waren mit Varianten einer literaturbekannten Basisrezeptur relativ komplexer Zusammensetzung durchgeführt worden, die zudem auf Zusatz geringer Hilfsstoffmengen z.T. mit Eintrübung reagierte. Um gezielte Aussagen unter Bezugnahme auf Einzelbestandteile der Zubereitungen zu ermöglichen, wurde nun der Einsatz einer einfacheren Modellrezeptur angestrebt. Dazu bot sich die schon für andere Untersuchungen verwendete Rezeptur Nr. 1 (s. S. 21) an, weil sie ein übersichtliches Dreikomponentensystem darstellt, und auf Zusatz von Diolen nicht so empfindlich mit Transparenzeinbuße reagiert.

7.2.1. Zusatz von 10 % 1.2-Propandiol

Die Basisrezeptur (Rezeptur 1) wurde nach Zusatz von 10 % 1.2-Propandiol (= Rezeptur 4, S. 21) bzw. 10 % Glycerol als Leerpräparat einem Konservierungsbelastungstest (129) mit vier Mikroorganismen unterzogen.

Als Testkeime wurden eingesetzt:

- *Escherichia coli* (gramneg.) ATCC 25922
- *Pseudomonas aeruginosa* (gramneg.) ATCC 27853
- *Staphylococcus aureus* (grampos.) ATCC 25923
- *Penicillium species* Merck M 2510

Die Einsaat betrug ca. 10^4 Keime bzw. Sporen/g Probe. Die Keimzahlbestimmung in den Testpräparaten erfolgte nach der Gußplattenmethode. Definierte Mengen einer Probenverdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, wurden in Petrischalen ($\varnothing$ 9 cm) pipettiert und mit noch flüssigem Tryptone-Soya-Broth-Agar (4 %iger TSB-Agar) vermischt. Nach Erstarren

der Agarschicht erfolgte eine 18-stündige Bebrütung bei 310 K (37 °C). Durch Auszählen der Kolonien auf der Platte wurde unter Berücksichtigung der Verdünnung die Keimzahl im Präparat bestimmt.

Als Nährmedium für Pilze fand Sabouraud-Agar (4 %) Verwendung. Die Bebrütung erfolgte hier ca. 48 Stunden lang bei 295 K (22 °C).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 71 bis 73 graphisch dargestellt.

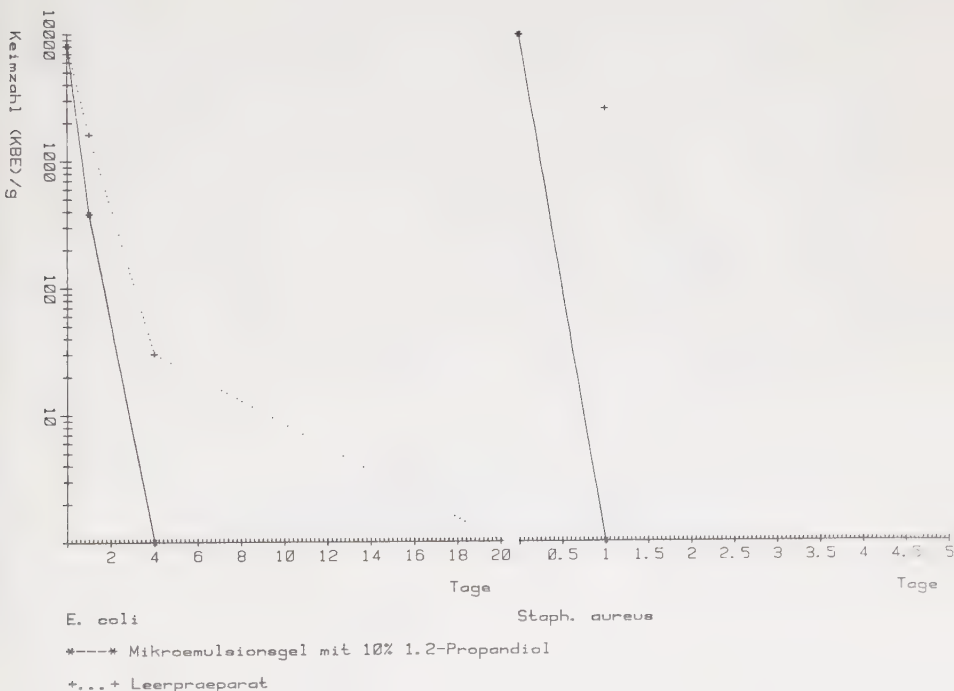


Abb. 71 Konservierungsbelastungstest von Mikroemulsionsgelen (Rezeptur 4) mit *E. coli* und *Staph. aureus*

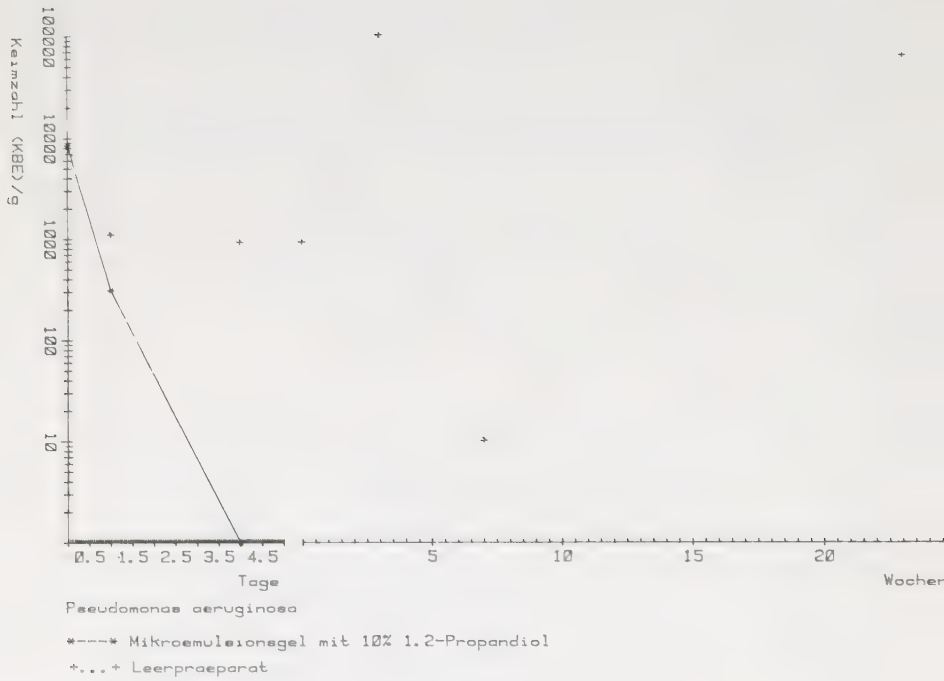


Abb. 72 Konservierungsbelastungstest von Mikroemulsions-
gelen (Rezeptur 4) mit *Pseudomonas aerug.*

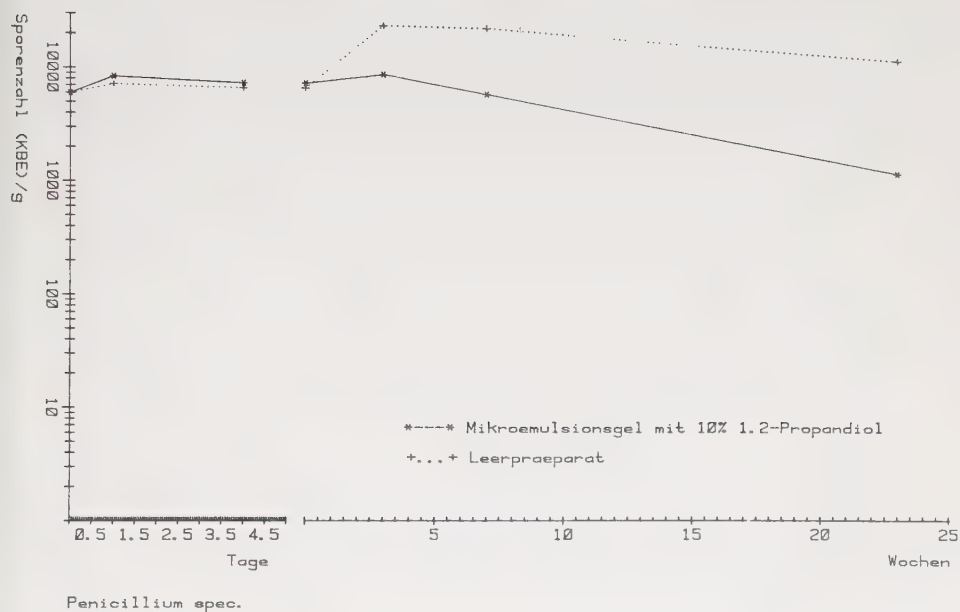


Abb. 73 Konservierungsbelastungstest von Mikroemulsions-
gelen (Rezeptur 4) mit Penicillium spec.

Es ist zu erkennen, daß die Bakterien - auch im glycerolhaltigen Leerpräparat - nach wenigen Tagen abgestorben sind. Lediglich *Pseudomonas aeruginosa*, der als Problemkeim bekannt ist, zeigt dort ein unregelmäßiges, sprunghaftes Verhalten, während er in Gegenwart von 1.2-Propandiol schon nach vier Tagen abgestorben ist.

Zur Abtötung der Schimmelpilze reicht die eingesetzte Dosierung offensichtlich nicht aus; immerhin wird eine fungistatische Wirkung sichtbar. Im Leerpräparat tritt dagegen ein Wachstum um eine Zehnerpotenz nach mehreren Wochen auf.

7.2.2. Zusatz von 15 % 1.2-Propandiol

Die Ergebnisse eines erneuten Konservierungsbelastungstests nach Zusatz von 15 % 1.2-Propandiol (Rezeptur 5, s. S. 21) zeigen die Abbildungen 74 und 75.

Hier ist deutlich zu erkennen, daß in dieser Konzentration auch eine ausreichende fungizide Wirkung vorhanden ist. Nach einer Woche ist eine Keimreduzierung um fast zwei Zehnerpotenzen erfolgt, nach zwei Wochen sind keine Keime mehr nachweisbar.

Ein von der Fa. Merck durchgeführter Belastungstest mit *Candida albicans* ergab, daß in der Rezeptur 5 nach 24 Stunden und im Leerpräparat nach 14 Tagen keine Keime mehr nachweisbar waren.

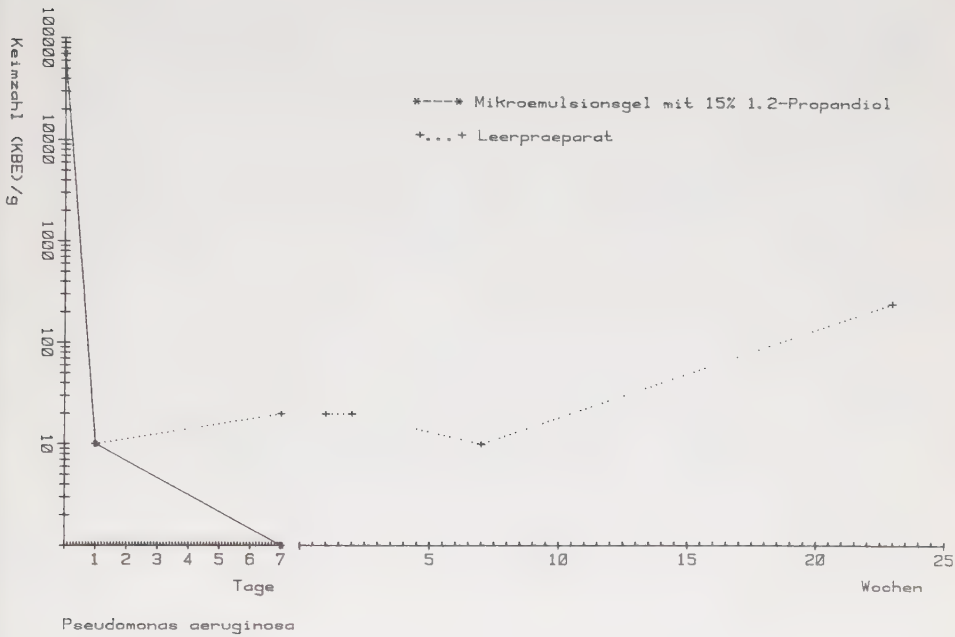


Abb. 74 Konservierungsbelastungstest von Mikroemulsions-
gelen (Rezeptur 5) mit *Pseudomonas aerug.*

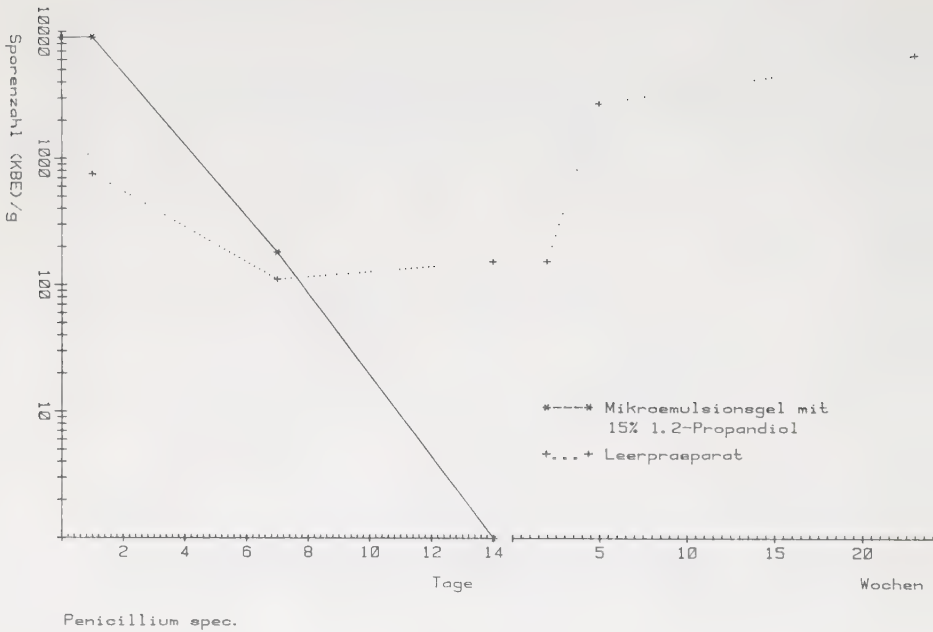


Abb. 75 Konservierungsbelastungstest von Mikroemulsions-
gelen (Rezeptur 5) mit Penicillium spec.

In einem Langzeittest wurden nicht beimpfte Proben mit 10 % Propandiolzusatz ein Jahr lang gelagert und während des Beobachtungszeitraums regelmäßig einmal wöchentlich eine Stunde lag dem Luftkontakt ausgesetzt, um eine Kontamination zu ermöglichen. In diesen Präparaten war kein Schimmelpilzwachstum zu beobachten. Dieser Befund ist bemerkenswert, weil propandioolfreie Muster unter gleichen Bedingungen nach sechs bis acht Wochen Schimmelpilzkolonien aufweisen.

In der Praxis, wo die hohen Keimzahlen des Konservierungsbelastungstests nur in Ausnahmefällen auftreten, ist also möglicherweise eine Konzentration von 10 % 1.2-Propandiol in Mikroemulsionsgelen ausreichend; mit 15 % ist aber in jedem Fall eine sichere Konservierung dieser Systeme möglich.

Dies ist von besonderem Interesse, weil der Hilfsstoff auch als Lösungsmittel für wasserschwerlösliche Wirkstoffe, z.B. topische Steroide, und zur KonsistenzEinstellung eingesetzt werden kann. Im genannten Konzentrationsbereich ist mit Hautirritationen nicht zu rechnen. Eine Verträglichkeitsprüfung der Präparate wird zur Zeit an der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen durchgeführt (130).

7.3. Einfluß des Tensids auf das Keimwachstum

Es war auffällig, daß auch die Leerpräparate mit Glycerol im Rahmen des Konservierungsbelastungstests bei E. coli und Staph. aureus eine deutliche Keimreduzierung aufwiesen. Daher drängte sich die Frage auf, ob das verwendete Tensid, eventuell infolge der hohen Konzentration, mikrobizid ist.

7.3.1. Keimwachstum ohne Nährmediumzugabe

Zunächst war das Wachstum von Staph. aureus in verschiedenen konzentrierten Tensidlösungen zu untersuchen.

Mit physiologischer Kochsalzlösung wurden Lösungen des Polyoxiethylen-10-oleylethers von 0 bis 30 % (jeweils 5 %-Schritte) hergestellt und sterilisiert. Nach Beimpfung von jeweils 5 Proben für jede Konzentrationsstufe mit 0,1 ml einer 18-Stunden-Kultur Staph. aureus erfolgte eine Bebrütung bei 310 K (37 °C). Als Leerwert diente unbeimpfte 12,5-prozentige Tensidlösung. Ein Keimwachstum wurde anhand der dabei auftretenden Trübung visuell beurteilt. Die Ablesung erfolgte nach 48 Stunden, eine Kontrolle nach 10 Tagen.

Obwohl von den jeweils 5 Parallelproben nicht alle getrübt waren, d.h. immer mindestens eine kein Wachstum zeigte, konnte dennoch in allen Tensid-Konzentrationsstufen ein Wachstum beobachtet werden. Daraus kann abgeleitet werden, daß bei reinen Tensidlösungen im untersuchten Konzentrationsbereich ein Keimwachstum zwar nicht immer auftritt, aber grundsätzlich möglich ist.

7.3.2. Keimwachstum mit Nährmediumzugabe

Zur Klärung der Frage, ob das vereinzelt auftretende Wachstum auf ungünstige Bedingungen infolge mangelnden Nährstoffangebotes zurückzuführen ist, wurden Tensidlösungen mit 10-prozentiger Saccharose-Lösung bzw. mit CSP-Nährbouillon statt Kochsalzlösung hergestellt und in gleicher Weise untersucht. Die saccharosehaltigen Proben wurden mit an Saccharose adaptierten Keimen (Staph. aureus) beimpft. Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Tensidkonz. (%)	in 10 % Saccharose	in CSP- bouillon	
0	++	+++	
5	++	+++	
10	++	++	- keine Trübung
15	+	++	(+) leichte Trübung
20	+	++	+ Trübung
25	+	++	++ starke Trübung
30	(+)	+	+++ sehr starke Trübung
Leerwert (nicht beimpft)	-	-	

Tab. 17: Wachstum von Staph. aureus in nährstoffhaltigen Tensidlösungen

Die Ergebnisse zeigen unter den hier gewählten Bedingungen eine einheitliche Tendenz:

Bei ausreichendem Nährstoffangebot wird das Keimwachstum in den Tensidlösungen deutlich stärker und reproduzierbar. Da in der Saccharose-Lösung eine Stickstoffquelle fehlt, ist das Wachstum gegenüber dem in der Nährbouillon vermindert. Bei allen eingesetzten Tensidkonzentrationen findet immer ein Keimwachstum statt, wenn auch bei höherem Tensidgehalt eine leichte Inhibition feststellbar ist.

Nun war es von Interesse, zu untersuchen, worauf die - wenn auch nur leichte - Wachstumshemmung von Staph. aureus in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration zurückzuführen ist.

7.3.3. Einfluß von Tensid-Verunreinigungsprodukten

Nach Literaturangaben und eigenen DC-Untersuchungen sind polyoxiethylierte Tenside, wie schon erwähnt, keine einheitlichen Substanzen, sondern weisen eine komplexe Zusammensetzung auf. Das handelsübliche Gemisch besteht in der Hauptsache aus Ethylenoxidaddukten unterschiedlicher EO-Kettenlänge und freien Polyethylenglykolen. Es werden aber auch Verunreinigungen beschrieben, die u.a. als Ursache für bekannte Inkompatibilitäten mit Arzneistoffen diskutiert werden (131):

- Peroxide und Hydroperoxide
- Bleichmittelreste
- Aldehyde
- Ethylenoxid.

Es wäre daher denkbar, daß die konzentrationsabhängige Wachstumshemmung von Keimen auf die mögliche Anwesenheit derartiger Verbindungen zurückgeführt werden kann.

Obwohl im vorliegenden Fall solche Verunreinigungsprodukte mit Hilfe einfacher chemischer Methoden nicht nachweisbar waren, sollte eine mikrobiologische Überprüfung vorgenommen werden. Daher wurde versucht, diese Verbindungen - falls anwesend - abzutrennen, um das Keimwachstum dann erneut zu testen. Dazu bieten sich prinzipiell drei Methoden an (132):

- die Extraktionsmethode nach WEIBULL
- die Dialyse
- die säulenchromatographische Methode.

Beim extraktiven Verfahren wird das Tensid mit 5N Kochsalzlösung und Ethylacetat extrahiert. Es verbleibt in der organischen Phase, während sich die (hydrophileren) Verunreinigungsprodukte in der wässrigen Phase anreichern.

Da nach Aufarbeitung die Anwesenheit des für Mikroorganismen relativ toxischen Lösungsmittels nicht ausgeschlossen werden kann, was eine Verfälschung der mikrobiologischen Ergebnisse befürchten läßt, wurde auf die Anwendung dieser Methode verzichtet.

7.3.3.1. Reinigung mittels Dialyse

Zur Entfernung potentieller Verunreinigungsprodukte wurde das Tensid in einem Dialysierschlauch (Spectrapor Typ 3), membran tubing, Best.Nr. 132 720, Spectrum Medical Ind., Los Angeles/USA) 48 Stunden lang bei 293 K (20 °C) gegen destilliertes Wasser dialysiert. Infolge der bei der langen Versuchsdauer auftretenden massiven Osmoseerscheinungen und der damit verbundenen Membranveränderungen erwies sich auch diese Methode als wenig brauchbar. Ähnliche Erfahrungen werden auch von anderen Autoren (131) berichtet.

7.3.3.2. Reinigung mittels Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Methode beruht auf der Adsorption nichtionogener Tenside an silanisiertem Kieselgel.

Versuchsbedingungen:

Säulenabmessungen: Höhe = 20 cm, Durchmesser = 3,5 cm.

Füllmaterial: Kieselgel 60 silanisiert, Merck Art.Nr. 7719.

Durchlaufgeschwindigkeit: 1 ml/min.

Nach dem Spülen des Füllmaterials mit 30prozentigem Isopropanol und anschließender Probenzugabe von ca. 2 µl werden die Verunreinigungsprodukte mit 500 ml 30prozentigem Isopropanol eluiert. Dann wird das Tensid mit 96prozentigem Ethanol von

der Säule gespült, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Diese Methode erwies sich als recht brauchbar, wenn auch nur relativ kleine Ansätze durchführbar sind.

Das so gereinigte Tensid wurde, wie schon zuvor das ungereinigte, unter Zusatz von Nährbouillon in verschiedenen Konzentrationen auf eine Wachstumshemmung von Staph. aureus untersucht. Dabei ergaben sich im Prinzip die gleichen Resultate, wie beim unbehandelten Tensid (s. Kap. 7.3.2., Seite 175), so daß die leichte Wachstumshemmung bei relativ hohen Tensidkonzentrationen nicht auf die Anwesenheit von Verunreinigungsprodukten zurückgeführt werden kann. Somit müssen andere Ursachen für die Hemmwirkung maßgebend sein.

7.4. Einfluß des osmotischen Druckes auf das Keimwachstum

Bei den Dialyseversuchen waren, wie schon beschrieben, starke Osmoseerscheinungen aufgefallen. Es konnte daher nicht ausgeschlossen werden, daß die beobachtete Wachstumshemmung damit in ursächlichem Zusammenhang steht.

7.4.1. Bestimmung des osmotischen Wertes

Die Produkte, welche im Konservierungsbelastungstest eine keimreduzierende Wirkung gezeigt hatten, wurden auf ihren osmotischen Druck hin untersucht.

Messungen mit einem Halbmikro-Osmometer und einem Beckmannthermometer zur Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung waren nicht durchführbar, weil die zu messenden Werte außer-

halb des Meßbereiches lagen. Daher wurde die Gefrierpunktserniedrigung der Proben differentialthermoanalytisch bestimmt.

Die Gefrierpunktsdepression gehorcht dem RAOULTschen Gesetz:

$$\Delta t = K_K \cdot n$$

Δt = Gefrierpunktserniedrigung

K_K = kryoskopische Konstante des Lösungsmittels

n = molale Konzentration des gelösten Stoffes
(Osmolalität).

Für eine wässrige Lösung ergibt sich aus der gemessenen Gefrierpunktserniedrigung durch Division mit der kryoskopischen Konstante des Wassers (1,86 K) der Wert für ihre Osmolalität.

Für die untersuchten Produkte wurden die in Tabelle 18 aufgeführten Werte bestimmt.

	Δt (K)	Osmotischer Wert (Osmol/kg)
Basisrezeptur (Rp. 1)	0,58	0,312
mit 10 % Glycerol	5,0	2,69
mit 15 % Glycerol	7,3	3,92
mit 10 % 1.2-Propandiol (Rp. 4)	7,1	3,82
mit 15 % 1.2-Propandiol (Rp. 5)	10,1	5,43

Tabelle 18: Osmotische Werte der im Konservierungsbelastungstest eingesetzten Mikroemulsionsgele

Es treten also osmotische Werte auf, die das zehn- bis zwanzigfache des Wertes einer physiologischen Kochsalzlösung ($\Delta t = 0,56 \text{ K}$; $0,301 \text{ Osm/kg}$) erreichen.

Da die meisten Mikroorganismen bekanntlich durch einen hohen osmotischen Druck gehemmt werden, könnte dies im vorliegenden Fall der Grund für das Absterben der Keime im Mikroemulsions-Leerpräparat sein.

Das abweichende Verhalten von *Penicillium spec.* kann durch die Tatsache erklärt werden, daß besonders Schimmelpilze zu den osmophilen Mikroorganismen (129) gehören, die auch unter hohem osmotischen Druck zur Vermehrung befähigt sind.

7.4.2. Keimwachstum in Glycerol- bzw. Glycerol-Sorbitol-Lösungen

Zur Klärung der Frage, ob die Wachstumsinhibierung tatsächlich osmotisch bedingt ist, wurde Nährbouillon mit steigenden Mengen Glycerol versetzt, mit Mikroorganismen beimpft und bebrütet.

Die Beurteilung des Keimwachstums erfolgte anhand der auftretenden Trübung visuell. Um eine Eigenwirkung des Glycerols auszuschließen, wurde in einem weiteren Versuch das Glycerol ganz oder partiell durch Sorbitol substituiert.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 und 20 aufgeführt (Symbole siehe Tabelle 17, Seite 175):

Glycerol-Konzentr.		E. coli	Staph.	Pseudom.	Penicill.
g/100 ml	Osm./l		aureus	aerugin.	spec.
0	-	+++	+++	+++	+++
10	1,1	++	+++	++	+++
20	2,2	+	++	+	++
30	3,3	-	+	-	++
40	4,3	-	-	-	+
50	5,4	-	-	-	-

Tabelle 19: Keimwachstum in Glycerol-Lösungen mit unterschiedlichem osmotischem Wert

Sorbitol/Glycerol		E. coli	Staph.	Pseudom.	Penicill.
Konzentration			aureus	aerugin.	spec.
g/100 ml	Osm./l				
0/10	1,1	++	+++	++	+++
10/20	2,7	+	++	-	++
20/20	3,3	-	+	-	+
30/10	2,7	-	+	-	++
40/10	3,3	-	+	-	+
50/0	2,7	-	+	-	(+)
60/0	3,3	-	-	-	-

Tabelle 20: Keimwachstum in Sorbitol/Glycerol-Lösungen mit unterschiedlichem osmotischem Wert

Die Ergebnisse zeigen, daß durch Zusatz üblicher Mengen von mehrwertigen Alkoholen in der Wasserphase von Dermatika osmotische Bedingungen geschaffen werden können, die ein Wachstum der meisten Keime - mit Ausnahme der Schimmelpilze - kaum noch ermöglichen. Hinzu kommt das mangelhafte Nährstoffangebot, dessen Einfluß aus Kap. 7.3.1. und 7.3.2., Seite 174ff hervorgeht. Letzteres macht sich bei *Pseudomonas aeruginosa* weniger stark bemerkbar, weil diese Gattung keine Stickstoffquelle benötigt und ein weites C-Quellen-Verwertungsspektrum besitzt (129).

Das Phänomen der Wachstums hemmung von Keimen durch den osmotischen Druck ist zwar grundsätzlich bekannt, es fehlen jedoch bisher systematische Untersuchungen.

7.5. Zusammenfassung der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse

- Die untersuchten Mikroemulsionsgele weisen im Vergleich zu O/W-Cremes einen günstigen mikrobiologischen Status auf.
- Nach Rekontamination war aber auch in diesen Systemen ein Schimmelpilzwachstum zu beobachten.
- Bei der Prüfung von bisher nicht speziell zur Konservierung genutzten, gebräuchlichen Hilfsstoffen auf eine keim-reduzierende Wirkung in Mikroemulsionsgelen zeigte 1.2-Propandiol ein besonders günstiges Resultat. Ein 10prozentiger Zusatz wirkte bakterizid und fungistatisch, ein 15prozentiger auch fungizid.
- Auch nach Zusatz anderer mehrwertiger Alkohole, wie Glycerol oder Sobitol, war teilweise ein Absterben von Bakterien zu beobachten. Die Wirkung dieser Stoffe steht im Zusammenhang mit dem von ihnen hervorgerufenen osmotischen Druck. Sie sind daher gegen Schimmelpilze nur unzureichend wirksam.

Die antimikrobielle Aktivität von 1.2-Propandiol ist gegenüber osmotisch gleichwertigen mehrwertigen Alkoholen deutlich stärker ausgeprägt und damit spezifischer.

8. Anhang

8.1. Spezielle Methoden zur Strukturuntersuchung
 flüssigkristalliner Tensidsysteme

8.1.1. Dreiphasendiagramm

In Phasendreiecken für Dreikomponentensysteme (s. Abb. 76) symbolisieren die Ecken bekanntlich die reinen Komponenten (100 %). Den höchstschmelzenden Stoff (in diesem Fall das Tensid) ordnet man üblicherweise der Dreiecksspitze zu, den nächst niedrigerschmelzenden (hier das Paraffin) dem rechten Eckpunkt.

Die drei Schenkel geben jeweils die Zusammensetzung binärer Mischungen (in Gewichtsprozenten) an; jeder Punkt im Innern des Dreiecks kennzeichnet ein Gemisch aus allen drei Komponenten. Sämtliche Systeme auf einer Geraden von einem der Eckpunkte zu einem beliebigen Punkt der gegenüberliegenden Seite enthalten die zwei Komponenten, deren Mischungen durch den betreffenden Schenkel symbolisiert werden, immer im gleichen Verhältnis (sog. Suchgerade).

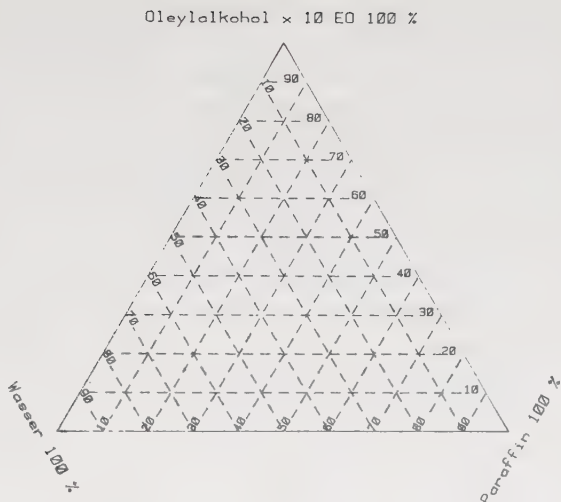


Abb. 76 Phasendreieck

Die Erstellung des Dreiphasendiagramms im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte derart, daß durch systematische Konzentrationsvariation der drei Komponenten - vorerst in 10 %-Schritten - 66 Mischungen hergestellt wurden, die rasterartig das gesamte System darstellen. Diese ergaben ein grobes Bild von der Lage der einzelnen Phasengebiete. Durch ein kleineres Raster in Übergangsbereichen konnten die Grenzen besonders interessierender Gebiete präzisiert werden. Fand beispielsweise nach einem 10 %-Schritt ein Übergang in einen anderen Phasenzustand statt, wurde ein 5- oder 2 %-Schritt eingeschoben. Zur Untersuchung der Einflüsse einzelner Komponenten dienten Suchgeraden.

Es ist jedoch wenig sinnvoll, ein zu kleines Raster zu wählen. Abgesehen von einem hohen Material- und Arbeitsaufwand ist die genaue Begrenzung der Phasenexistenzgebiete proble-

matisch. Minimale chemische Unterschiede der einzelnen Komponenten, die später in der Praxis bei verschiedenen Chargen von Handelsprodukten üblicherweise auftreten, verschieben oft die Gleichgewichtslage. Zudem ist die Einstellung von thermodynamischen Gleichgewichten infolge viskositätsbedingter Behinderung der Molekülbewegungen stark verlangsamt. Darüber hinaus sind die Übergänge zwischen den einzelnen Phasen meist nicht sprunghaft sondern gleitend. Es ist daher durchaus sinnvoll, sich hauptsächlich auf die Wiedergabe der Lage der Phasenexistenzgebiete zu beschränken.

Herstellung der Proben:

Das Tensidgemisch wurde zusammen mit dem dickflüssigen Paraffin in sterile, transparente Schraubdeckelgläser gefüllt und in einem Schüttelwasserbad auf 353 K (80 °C) erhitzt. Dann wurde das auf gleiche Temperatur erwärmte Wasser zugesetzt, mit einem sterilen Glasstab umgerührt und die Gefäße sofort wieder verschlossen. Nach Abschalten der Heizung kühlten die Proben langsam unter Schütteln auf Raumtemperatur ab und lagerten vier Wochen lang vor ihrer Beurteilung.

Die Probenbereitung fand unter möglichst keimarmen Bedingungen (Laminar-Air-Flow) statt. Bei mikrobiologischen Untersuchungen konnten keine vermehrungsfähigen Keime nachgewiesen werden, so daß auf den Zusatz von Konservierungsmitteln, die möglicherweise die Phasenlage beeinträchtigen, verzichtet wurde.

8.1.2. Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalyse ist ein Abbildungsverfahren und damit den mikroskopischen Methoden verwandt. Sie basiert - wie die Streulichtanalyse - auf einer Messung der Intensitätsverteilung der vom Objekt gebeugten Strahlung. Diese kann entweder direkt ausgewertet werden, wie es im pharmazeutischen Bereich zur Identifizierung und Kristallinitätsindex-Bestimmung aus Pulverdiffraktogrammen üblich ist, oder man wandelt sie nach mathematischer Transformation (FOURIER-Transformation) in ein allgemeines dreidimensionales Bild des Objektes um (Kristallstrukturanalyse).

Die Grundgleichung der Röntgenbeugung ist das BRAGGSche Gesetz:

$$\lambda = 2 d \sin \theta$$

(λ = Wellenlänge der Röntgenstrahlung,
d = Gitterebenenabstand,
 θ = Beugungswinkel)

Einfache Kristalle haben Gitterkonstanten der Größenordnung 5 bis 10 Å. Ihre Röntgenbeugung liegt im sog. Weitwinkelbereich ($> 5^\circ$), weil die Größenordnung der Gitterebenenabstände dem Bereich der Röntgenwellenlänge ($\text{CuK}_\alpha \approx 1,54 \text{ Å}$) entspricht. Röntgenkleinwinkelstreuung ($< 5^\circ$) findet man bei größeren Aggregaten mit langperiodischen Abständen von über 10 Å.

Je größer die Elementarzelldimensionen sind, desto größer sind auch die niedrigindizierten Netzebenenabstände, so daß nach der BRAGGSchen Gleichung die Beugungswinkel θ sehr klein werden. In solchen Fällen benötigt man daher spezielle Aufnahmekameras mit hoher Winkelauflösung (Kleinwinkelkameras).

Bezüglich der theoretischen Grundlagen, Messmethodik und apparativer Aspekte sei auf die Literatur (133,134,135) verwiesen. Bei der Röntgenkleinwinkelstreuung von Kolloiden in Lösung geht in die Streuintensität der Elektronendichteunterschied zwischen den gelösten Molekülen und dem Lösungsmittel ein. Dieser Unterschied muß hinreichend groß sein. Besitzen Lösungsmittel und Lösung die gleiche Elektronendichte, tritt keine Streuung auf. Bei dicht gepackten Systemen von Assoziationskolloiden werden die Verhältnisse noch komplizierter (136).

Die geringe Anzahl und z.T. schwachen Intensitäten die bei den Messungen im Rahmen dieser Arbeit erhalten wurden, könnten durch derartige Phänomene zu erklären sein.

Röntgendiffraktometrie flüssigkristalliner Tensidphasen

Charakteristisch für flüssigkristalline Phasen ist das Fehlen eines hohen Ordnungsgrades im atomaren Bereich (ca. $5 \text{ \AA}$). Hier tritt vielmehr eine Sekundärstruktur größerer Aggregate mit langperiodischen Abständen von ein-, zwei- oder dreidimensionaler Periodizität auf. Die Analyse solcher Mesophasen erfolgt daher vornehmlich im Kleinwinkelbereich. Röntgendiffraktometrische Untersuchungen parakristalliner Systeme liefern Informationen über den Ordnungszustand der Kohlenwasserstoffketten und die kristallographischen Daten der Sekundärstruktur. Ein fiktives Modell der Primärstruktur läßt sich nur durch Kombination mit weiteren Daten berechnen. Zur Berechnung des Strukturtyps und seiner Parameter sei auf die Literatur (59,68) verwiesen.

Eine Serie scharfer Reflexe, die Abständen zwischen zehn und einigen hundert $\text{\AA}$ entsprechen sowie ein breiter, diffuser Reflex (Halo), dessen Maximum einem Abstand von $4,5 \text{ \AA}$

zugeordnet werden kann, sind typisch für das Reflexmuster amphiphiler Mesophasen (68). Der $4,5 \text{ \AA}$ -Reflex weist auf den flüssigen Zustand der Kohlenwasserstoffketten hin, denn man erhält ihn auch bei flüssigem Paraffin.

Die Reflexe für die größeren Abstände ("long Bragg spacings") sind scharf. Ihre Anzahl hängt vom Tensid, der vorliegenden Phase und der Probenzusammensetzung ab; in der Regel beobachtet man zwischen zwei und sieben Reflexe. Erhält man eine große Anzahl, so ist es möglich, die Interferenzen in Kategorien einzuteilen und den Phasen aufgrund ihres typischen Interferenzmusters eine ein-, zwei- oder dreidimensionale Periodizität zuzuordnen. Vielfach aber sind die Reflexe rar, liegen nahe beieinander und weisen geringe Intensitäten auf. Die Interpretation der Daten gestaltet sich dann schwierig, und eine Klassifizierung wird problematisch. In einem solchen Fall, wie er auch bei den Messungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit eintrat, müssen andere Methoden (Polarisationsmikroskopie, Phasendiagramme, Elektronenmikroskopie) hinzugezogen werden.

8.1.3. Polarisationsmikroskopie

Die Polarisationsmikroskopie stellt die wichtigste Methode zur Bestimmung der kristalloptischen Eigenschaften doppelbrechender Systeme dar.

Die dabei benutzten Geräte unterscheiden sich bekanntlich von normalen Mikroskopen im einfachsten Fall dadurch, daß zusätzlich ein Polarisator und ein Analysator - gewöhnlich in gekreuzter Stellung zueinander - angebracht sind. Der dazwischen befindliche Objektisch ist drehbar und besitzt eine Gradeinteilung. Die Ermittlung des Charakters der Doppelbrechung (optisch positiv oder negativ) wird durch ein $\lambda/4$ - oder λ -Hilfsplättchen (Kompensator) im Tubus ermög-

licht. Einzelheiten zu Theorie, Methodik und Geräten können der Literatur (67,137,138) entnommen werden.

Optische Eigenschaften flüssigkristalliner Systeme

Der Brechungsindex eines Mediums steigt - bei konstanter Dichte - mit anwachsender Polarisierung seiner Atome. Er ist daher bei langgestreckten Molekülen größer, wenn die Schwingungsebene eines Lichtstrahls parallel zur längeren Molekülachse liegt und bei Querlage kleiner. In der Regel ist die Richtung der längsten Molekülausdehnung die der größten Polarisierbarkeit. Die kleinere, transversale Polarisierbarkeit kann sich je nach Einfallswinkel ändern. Dadurch kommt es zur Doppelbrechung.

Bilden solche Moleküle Assoziate, wobei ihre Längsachsen parallel angeordnet sind und die seitlichen Abstände eine statistische Verteilung aufweisen (z.B. Lamellarphase), besitzt das System seinen größten Brechungsindex in Richtung dieser Hauptachse und seinen kleinsten senkrecht dazu. Individuelle Einflüsse der Einzelmoleküle werden durch die randomisierte, seitliche Anordnung gemittelt. Ein solches System ist optisch positiv und einachsigt.

Stehen jedoch die Längsachsen der Einzelmoleküle und die Aggregate senkrecht zueinander, wie es bei der parallelen Anordnung zylindrischer Elemente in der Hexagonalphase der Fall ist, tritt ein minimaler Brechungsindex entlang der Aggregatachse und ein maximaler im rechten Winkel dazu auf, weil die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Lichtstrahls entlang der Molekülachse kleiner ist als quer dazu. Ein solches Medium ist optisch einachsigt und negativ doppelbrechend.

Die Verhältnisse für die Lamellarphase und die Hexagonalphase der Tenside sind in Abb. 77 graphisch dargestellt.

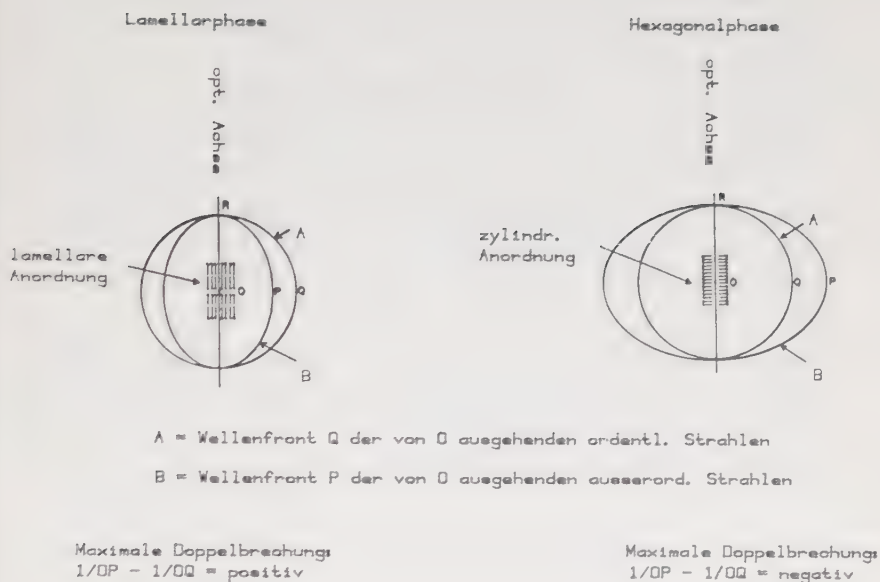


Abb. 77 Graphische Darstellung der Ursache von negativer bzw. positiver Doppelbrechung in lamellaren und hexagonalen Tensidphasen

Lamellarphase (optisch positiv) und Hexagonalphase (optisch negativ) können also generell aufgrund des Charakters ihrer Doppelbrechung differenziert werden. Ein weiterer Unterschied ist, daß die lamellaren Systeme erfahrungsgemäß eine stärkere Doppelbrechung zeigen. Bei experimentellen Untersuchungen ist letzteres Kriterium jedoch nicht unproblematisch, da gleiche Schichtdicke und übereinstimmende Orientierung der optischen Achsen garantiert sein müssen.

Ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal sind verschiedene Texturen (Erscheinungsbilder), die im Polarisationsmikroskop beobachtet werden können und die charakteristisch für die jeweilige Phase sind.

Trotz gewisser oberflächlicher Übereinstimmungen entdeckte ROSEVEAR (139) bei Tensiden eine Reihe markanter Unterschiede im Detail. Seine Veröffentlichung, die eine genaue Beschreibung der phasenspezifischen Texturelemente mit photographischen Abbildungen enthält, kann als Grundlage für eine schnelle und einfache Differenzierung herangezogen werden.

Nachteilig ist, daß die Texturen der hexagonalen von denen der invers-hexagonalen Phase polarisationsoptisch nicht zu unterscheiden sind und die kubischen Phasen keine Texturen zeigen, weil sie ja optisch isotrop sind.

8.2. Verwendete Geräte

8.2.1. Rheologie und Konsistenzmessungen

Rotationsviskosimeter RV3, Fa. Haake, Berlin

Messkopf 500

Platte-Kegel-Messeinrichtung PKI:

$$\text{Faktoren: } A = 78,5 \cdot 10^{-4} \frac{\text{N}}{\text{cm}^2 \cdot \text{Skt}}$$

$$M = 18,9 \text{ min} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$G = 4150 \frac{\text{mPa} \cdot \text{s}}{\text{Skt} \cdot \text{min}}$$

Koaxiale Zylindermesseinrichtung profiliert SVIIP

$$\text{Faktoren: } A = 34,8 \cdot 10^{-4} \frac{\text{N}}{\text{cm}^2 \cdot \text{Skt}}$$

$$M = 0,78 \text{ min} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$G = 4461 \frac{\text{mPa} \cdot \text{s}}{\text{Skt} \cdot \text{min}}$$

Externer Drehfrequenz-Programmgeber PG 128 mit
linearem Drehfrequenzprogramm

Temperiereinrichtung: Umlaufthermostat Typ FE
(Haake)

Schreiber: xy-Schreiber BW 133, Rikadenki, Tokyo
xt-Schreiber Typ 1100, W+W Elektronik,
Basel

Zur Berechnung verwendete Formeln:

Schubspannung $\tau = A \cdot S \text{ (N} \cdot \text{cm}^{-2}\text{)}$

Schergeschwindigkeit $D = M \cdot n \text{ (s}^{-1}\text{)}$

Viskosität $\eta = \frac{G \cdot S}{n} \text{ (mPa} \cdot \text{s)}$

(S = abgelesene Skalenteile, n = Umdrehungsgeschwindigkeit U/min; A, M und G = Faktoren der Messeinrichtung).

Mikro-Penetrometer, A.H. Thomas Co., Philadelphia/
USA

Plexiglas-Spezialkonus 15 g, Best.Nr. 18-036.1,
Sommer u. Runge KG, Berlin.

Eindringzeit: 5 Sekunden

Messtemperatur: $294 \text{ K} \pm 1 \text{ (21 } ^\circ\text{C)}$

Die Ergebnisse stellen den Mittelwert aus $n = 5$ dar.

8.2.2. Polarisationsmikroskopie

Binokulares Forschungs-Polarisationsmikroskop Typ
Superpan S-BIN-RKPO-DZ-POG/B-dpo-4031-7075,
Fa. Hertel u. Reuss, Kassel.

Heiztisch-Einrichtung Typ 050-113.001 mit Transformator Typ 301-197.001, Fa. Leitz, Wetzlar.

8.2.3. DTA

Mettler TA 2000 (B) als Tieftemperaturausführung
(-175 bis +550 $^\circ\text{C}$).

Heiz-/Kühlrate 5 K/min

Meßbereich 100 μV

Probenbehälter Alutiegel zu, 40 μl

Referenz	Alutiegel zu, 40 μ l
Spülgas	Luft
Einwaage	10 - 15 mg

8.2.4. Konduktometrie

Konduktometer LF 42, Wiss.-Techn. Werkstätten, Weilheim.

Schaufelektrode LTA/S mit Zellkonstante 0,878

Temperaturkompensation mit Fühler N 500/410

Messbereich 0,2 - $11 \cdot 10^4$ μ S

Messfrequenz 40 Hz und 4 kHz

Messspannung max. 2 V

8.2.5. Elektronenmikroskopie

Durchstrahlungs-Elektronenmikroskop EM 400, Philips, Kassel.

Gefrierätz-Präparation:

BALZERS Gefrierätz-Präparationsanlage BA 360 M.

Schockgefrierung in schmelzendem Stickstoff (ca. -210 °C, Abkühlrate 10^4 bis 10^5 K $\cdot$ s $^{-1}$).

Ätzung: eine Minute.

Beschattung: 1) Pt-C-Gemisch

2) Kohlebedampfung

8.2.6. Schwingungsmechanische Untersuchungen

Frequenzgenerator HP 8165A (Hewlett Packard)

Oszillograph CS 2100 (Trio)

PZT-Schallwandler 4 MHz bzw. 11,7 MHz

Spectrum Analyzer 3582 A (Hewlett Packard)

Piezoelektr. Wandler (50 Hz bis 16 kHz)

8.2.7. Röntgendiffraktometrie

a) Röntgenpulverdiffraktometer, Fa. Philips, Kassel
mit

Röntgengenerator PW 1730, Vertikalgoniometer
PW 1050, Schrittmotor und Steuereinheit PW 1394,
Proportionalzählrohr PW 1965/60, Verstärkerein-
heit PW 1390 mit Impulshöhendiskriminator, Re-
corder PM 8203, Röntgenröhre PW 2233/20, Focus
N, Anodenmaterial Kupfer, Cu-K α -Strahlung
 $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$.

Sonderzubehör:

TTK-Röntgen-Vakuumkamera für mittlere und tiefe-
re Temperaturen, Kat.Nr. 25100 und TTK-Heizreg-
ler, Kat.Nr. 25110 der Fa. A. Paar KG, Graz,
Austria.

Betriebsbedingungen:

Anodenspannung	40 kV
Heizstrom	30 mA
Meßbereich	Rechner gesteuert
Winkelgeschwindigkeit	$0,02^\circ \text{ } 2 \theta / \text{step}$
Messzeit	1 s/step
Filter	Nickel im Primärstrahl

b) Röntgenniederwinkel-Messungen:

Kiessig-Kamera, Fa. Seifert, Hamburg

Abstand Probe/Film: 420 mm

Röntgengenerator Kristalloflex IV, Fa. Siemens,
Karlsruhe.

Röntgenröhre mit Cu-Anode, CuK $\alpha = 1,54178 \text{ \AA}$

Nickelfilter im Primärstrahl.

Glaskapillaren: Länge 80 mm, Außendurchmesser
2,0 mm, Wanddicke 0,01 mm

Artikel Nr. 1420, Hildenberg-Glas, Malsfeld

Betriebsbedingungen:

Anodenspannung	35 kV
Heizstrom	38 mA
Belichtungszeit	48 h

8.2.8. Refraktometrie

Abbé-Refraktometer Zomess G 110, Zeiss Opton,
Oberkochen.

Umlaufthermostat Typ FE, Haake, Berlin.

8.2.9. Agardiffusionstest

Ablesegerät PAG 1 mit Vergrößerungslupe, C. Zeiss,
Oberkochen,

zur Bestimmung der Hemmhofdurchmesser.

8.3. Verwendete Materialien

Brij 92 [®] ,	Atlas Chemie,	Essen
Brij 96 [®] ,	"	"
Brij 98 [®] ,	"	"
Eumulgin B 3 [®] ,	Henkel-Dehydag,	Düsseldorf
Cetiol HE [®]	"	"
HD-Ocenol 92/96 (Oleylalkohol)	"	"
Lorol C8 [®] (Octylalkohol)	"	"
Paraffinum subliq. DAB 8,	Mainland,	Frankfurt/M.
Glycerol 85 % Pharm. Eur. III,	"	"
Propylenglykol puriss. p.a.,	Fluka AG,	Neu-Ulm
Butandiol-(1.3),	Schuchard,	Hohenbrunn
Karion [®] -Pulver (Sorbit),	Merck,	Darmstadt
Tryptone Soya Broth CM 129,	Oxoid,	Wesel
Sabouraud Liquid Medium CM 147,	"	"
Agar No. 1 L 11,	"	"
Antibiotica Medium No. 2 CM 335,	"	"
Linalool I,	Firmenich,	Köln
Farnesol,	"	"
β-Phenylethylalkohol,	"	"
C ₈ -Alkohol,	"	"
C ₉ -Alkohol,	"	"
C ₈ -Aldehyd,	"	"
C ₉ -Aldehyd,	"	"

9. Zusammenfassung

Über den kolloidchemischen Aufbau von Mikroemulsionsgelen ist wenig bekannt, und ihre galenischen Eigenschaften sind bisher weitgehend ungeklärt. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Entwicklung einer Modellrezeptur und Untersuchungen, die einen Beitrag zur Aufklärung der Struktur und pharmazeutisch-technologisch relevanter Eigenschaften derartiger Zubereitungen leisten sollten.

Bisher bekannte Mikroemulsionsgele bestehen aus mindestens vier Komponenten, von denen zwei grenzflächenaktive Verbindungen sind. Im Rahmen dieser Arbeit gelang es, ein übersichtliches Modellsystem aus nur drei Komponenten, nämlich Polyoxiethylen-10-oleylether, Wasser und dickflüssigem Paraffin zu entwickeln.

Im Dreiphasendiagramm traten neben Mikroemulsionsgelen (G) folgende Systeme auf:

- Isotrope wässrige bzw. ölige Phasen (L_1 und L_2)
- hexagonale und lamellare Phasen (M und N)
- flüssige Emulsionen (1)
- Cremes mit ambiphilem Erscheinungsbild und O/W-Cremes (2 und 5)
- zähe und weiche anisotrope Gele (3 und 4)
- sowie zweiphasig-ölige Produkte (6).

Orientierende rheologische und polarisationsmikroskopische Untersuchungen gaben Hinweise auf das Vorliegen flüssigkristalliner Ordnungszustände in den Einphasengebieten G, M und N.

Die Mesophasen konnten mit Hilfe verschiedener physikalischer Methoden gut identifiziert und differenziert werden.

Weitere Untersuchungen konzentrierten sich auf den Struktur-
aufbau und die Existenzbedingungen der Mikroemulsionsgele
selbst. Bevorzugte Methoden waren dabei die Rheologie, die
Refraktometrie, die Elektronenmikroskopie, schwingungsme-
chanische Untersuchungen und die Differentialthermoanalyse.
Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse wurde ein Strukturmodell
vorgestellt:

Die Mikroemulsionsgele besitzen ein dreidimensionales Gelge-
rüst aus sphärischen Assoziaten von ca. 38 nm Durchmesser,
die in einer unregelmäßig verzweigten, perlschnurartigen An-
ordnung vorliegen. Der Partikelabstand in einer solchen
Kette beträgt in der Regel maximal 3 nm. Die von der Matrix
gebildeten Hohlräume sind größer und entsprechen dem Drei-
bis Fünffachen der Assoziatdurchmesser. Eine Verknüpfung
der Gerüstbausteine erfolgt über Wassermoleküle durch Was-
serstoffbrückenbindungen.

Es fiel auf, daß minimale Zusätze galenisch üblicher Hilfs-
stoffe zu einer Verschiebung der Phasenlage führen können,
so daß andere Systeme resultieren. Es gelang auf der Grund-
lage des WINSORSchen R-Quotienten ein Konzept zu finden,
das eine Kompensation dieser Störungen ermöglicht. Unter
Berücksichtigung der Polarität des Tensids (HLB-Wert) kön-
nen so gezielte Rezepturvariationen vorgenommen werden.

Im Hinblick auf den Einsatz von Mikroemulsionsgelen als
Grundlage für topische Arzneizubereitungen wurden wirkstoff-
haltige Präparate mit Gentamycinsulfat als Modellsubstanz
für wasserlösliche Stoffe und Fluprednylidenacetat als Bei-
spiel für wasserschwerlösliche Substanzen hergestellt.

Umfangreiche Untersuchungen nach Lagerung erbrachten den
Nachweis der galenischen und chemischen Stabilität von
Grundlage und Wirkstoffen.

Das in-vitro-Freisetzungsverhalten wurde im Agardiffusionstest und mit Hilfe eines speziellen Liberationsmodells untersucht. Im Vergleich mit zwei Handelspräparaten und zwei weiteren Cremezubereitungen wiesen die gentamycinhaltigen Mikroemulsionsgele eine bessere Liberation auf. Das Präparat mit Fluprednylidenacetat war durch eine ebenso gute Wirkstofffreisetzung gekennzeichnet, wie ein Carbopol®-Gel.

Einen weiteren Schwerpunkt bildeten mikrobiologische Aspekte. Die untersuchten Mikroemulsionsgele wiesen einen überraschend günstigen mikrobiologischen Status auf. Als Grund konnte ein ursächlicher Zusammenhang mit ihrem osmotischen Druck nachgewiesen werden. Nach Kontamination ist jedoch auch bei diesen Systemen mit einem Schimmelpilzwachstum zu rechnen. Bei Prüfung der Frage, ob bisher nicht speziell zur Konservierung genutzte, gebräuchliche Hilfsstoffe in Mikroemulsionsgelen eine ausreichende keimreduzierende Wirkung aufweisen, zeigte 1.2-Propandiol im Konservierungsbelastungstest mit *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Penicillium species* und *Candida albicans* ein günstiges Resultat. Ein 10 %iger Zusatz wirkte bakterizid und fungistatisch, ein 15 %iger auch fungizid.

Aufgrund der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse kann zusammenfassend gesagt werden, daß Mikroemulsionsgele eine interessante Alternative zu konventionellen Dermatika darstellen. Sie zeichnen sich durch eine einfache Herstellungstechnik, problemlose Inkorporierungsmöglichkeit von Wirkstoffen, günstiges Freisetzungsverhalten sowie eine gute Stabilität, nicht zuletzt in mikrobiologischer Hinsicht, aus.

Literaturverzeichnis

- 1) Hoar, T.P. and J.H. Schulman,
Nature (London) 152, 102 (1943)
- 2) Prince, L.M. (Ed.):
Microemulsions, Academic Press, New York, 1977
- 3) Ziegenmeyer, J. und C. Führer,
Acta Pharm. Technol. 26, 273 (1980)
- 4) Nowak, G.A.:
Die kosmetischen Präparate, 2. Aufl., S. 317ff, Verlag für chem. Industrie, H. Ziolkowsky KG, Augsburg, 1975
- 5) Kaufmann, T. and R. Blaser,
Am. Perfumer and Cosmetics 80, 37 (1965)
- 6) Aichini, A., J. Bonadeo, M. Lavazza,
Dragoco-Report 22, 53 (1975)
- 7) Prince, L.M. in (2) p.17
- 8) Friberg, S., J. Lapczynska, G. Gillberg,
J. Colloid Interf. Sci. 56, 19 (1976)
- 9) Sucker, H., P. Fuchs, P. Speiser:
Pharmazeutische Technologie, 1. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, 1978
- 10) Wallhäuser, K.H.,
Pharm. Ind. 34, 549 (1972)

- 11) List, P.H.:
Arzneiformenlehre, 2. Aufl., S. 375,
Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart, 1980
- 12) Hoar, T.P. and J.H. Schulman,
Nature (London) 152, 102 (1943)
- 13) Schulman, J.H. et al.,
J. Phys. Chem. 63, 1677 (1959)
- 14) Lange, H. und C.P. Kurzendorfer,
Fette-Seifen-Anstrichmittel 76, 120 (1974)
- 15) Prince, L.M. in (2) Chap. 5
- 16) Bowcott, J.E. und J.H. Schulman,
Z. Elektrochem. 59, 283 (1955)
- 17) Prince, L.M.,
J. Colloid Interf. Sci. 23, 165 (1967)
- 18) Friberg, S. in (2) Chap. 6, p. 133
- 19) Ziegenmeyer, J. und C. Führer,
Acta Pharm. Technol. 26, 273 (1980)
- 20) Führer, C.
Acta Pharm. Technol. 27, 67 (1981)
- 21) Prince, L.M. in (2) p. 91ff
- 22) Prince, L.M. in (2) p. 21

- 23) Böhme, H. und K. Hartke (Hrsg.):
Deutsches Arzneibuch, 8. Ausgabe - Kommentar, S. 751
Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart, 1978
- 24) Sucker, H., P. Fuchs, P. Speiser in (9) S. 663
- 25) Schrader, K.:
Grundlagen und Rezepturen der Kosmetika, 1. Aufl.,
S. 300ff, Dr. A. Hüthig Verlag, Heidelberg, 1979
- 26) Friberg, S. (Ed.):
Food Emulsions, Marcel Dekker Inc., New York, Basel,
1976
- 27) B.P. 64 34 22
- 28) U.S.P. 3 101 101
- 29) Dominguez, J.G. et al.
Goldschmidt informiert Nr. 55 3/1981
- 30) Ziegenmeyer, J., H. Junginger, C. Führer,
Congr. Pharmaceut. Hungaricus VII, Budapest 1979,
ref. in Pharm. Ztg. 124, 2240 (1979)
- 31) Ziegenmeyer, J.,
7th Int. Congress of Pharmacology, Paris 1978
- 32) Müller, R. und B.W. Müller,
28. Jahreskongreß der A.P.V., München 1982
- 33) Müller, B.W., R. Müller und E.O. Schulz-Dubois,
ibid

- 34) Provost, C., R. Kinget und J. Vanden Bosche,
ibid
- 35) Mubarak, K.,
Dissertation Universität Tübingen 1982
- 36) Prince, L.M. in (2) p. 37ff
- 37) Hoffmann, H.N. und E.F. Paulus,
Fette-Seifen-Anstrichmittel 71, 399 (1969)
- 38) Atlas Cosmetic and Pharmaceutical Bulletin,
HD-106, 12/1965, Atlas Chemical Ind., Wilmington,
Delaware (USA)
- 39) Prince, L.M. in (2) p. 41, 91ff
- 40) Heusch, R.,
Informationsdienst A.P.V. 18, 1 (1972)
- 41) Heusch, R., A. Stessel und H. Schwendke,
Fette-Seifen-Anstrichmittel 78, 359 (1976)
- 42) Köbel, H. und P. Kurzendörfer,
Fortschr. chem. Forsch. 12, 252 (1969)
- 43) Wurزشmidt, B.,
Z. analyt. Chem. 130, 105 (1950)
- 44) Pauling, L.,
J. Chim. physique 46, 435 (1949)
- 45) Kehren, M. und M. Rösch,
Fette-Seifen-Anstrichmittel 59, 1, 80 (1957)

- 46) Boehmke, G. und R. Heusch,
Fette-Seifen-Anstrichmittel 62, 87 (1960)
- 47) Springer, R. und R. Lang,
Dtsch. Apotheker-Ztg. 108, 1605 (1968)
- 48) Bailey, F.E. jr. and J.V. Koleske,
J. Appl. Polymer Sci. 1, 56 (1959)
- 49) Friberg, S.:
Lyotropic Liquid Crystals, p. 30,
American Chemical Soc., Washington, D.C., 1976
- 50) Hartley, G.S.:
Paraffin Chain Salts, Hermann et Cie., Paris, 1936
- 51) Winsor, P.A.:
Solvent Properties of Amphiphilic Compounds,
Butterworth, London, 1954
- 52) Eckwall, P., L. Mandell and K. Fontell,
V. Internat. Congress on Surface Active Substances,
Barcelona 1968, Preprint B/IV 87
- 53) McBain, J.W.,
J. Phys. Chem. 43, 674 (1939)
- 54) Voigt, R.:
Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 1. Aufl.,
S. 530, Verlag Chemie, Weinheim, 1975
- 55) Rösch, M.,
Fette-Seifen-Anstrichmittel 62, 661 (1960)

- 56) Eckert, Th. und W.R. Cramer,
Pharmazie in unserer Zeit 1, 117 (1972)
- 57) Reinitzer, F. und O. Lehmann,
Mh. Chem. 9, 435 (1888)
- 58) Gray, G.W.:
Molecular Structure and Properties of Liquid Crystals,
Academic Press, London, 1972
- 59) Larson, K. in (26) Chap. 2
- 60) Böttcher, B. und D. Groß,
Umschau Wiss. Techn. 69, 574 (1969)
- 61) Sackmann, H. and D. Demus:
Molecular Crystals, Vol. 2, p. 81, Gordon and Breach,
London, 1966
- 62) Gray, G.W. and P.A. Winsor:
Liquid Crystals and Plastic Crystals, Vol. I + II,
John Wiley and Sons Ltd., New York, 1975
- 63) Eckert, Th. und W. Fischer,
Colloid and Polymer Sci. 259, 553 (1981)
- 64) Winsor, P.A.,
Chem. Rev. 68, 1 (1968)
- 65) Krog, N. and J.B. Lauridsen in (26) Chap. 3, p. 84ff
- 66) Luzzati, V., H. Mustacchi, A. Skoulios and F. Husson,
Acta Crystallogr. 13, 660 (1960)

- 67) Hartshorne, N.H. in (62) Vol. II, Chap. 2, p. 24
- 68) Fontell, K. in (62) Vol. II, Chap. 4, p. 80
- 69) Fontell, K., L. Mandell and P. Eckwall,
Acta Chem. Scand. 22, 3209 (1968)
- 70) Balmbra, R.R., J.S. Clunie and J.F. Goodman,
Nature (London) 222, 1159 (1969)
- 71) Luzzati, V. and F. Husson,
J. Cell. Biol. 12, 207 (1962)
- 72) Larson, K.,
Chem. Phys. of Lipids 9, 181 (1972)
- 73) Luzzati, V., A. Tardieu, T. Gulik-Krzyviski, E. Rivas
and F. Reiss-Husson, Nature (London) 220, 485 (1968)
- 74) Larson, K.,
Z. f. Physik. Chem., Neue Folge 56, 173 (1967)
- 75) Kofler, L. und A.:
Thermo-Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer
Stoffe und Stoffgemische, Verlag Chemie, Weinheim,
1954
- 76) Nürnberg, E.,
Arzneimittelforsch. 18, 11 (1968) und
Pharm. Ztg. 108, 1509 (1975)
- 77) Kohl, P.,
Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1979

- 78) Lo, J., A.T. Florence, J.-P. Treguier, M. Seiller
and F. Puisieux, J. Colloid Interf. Sci. 59, 319 (1977)
- 79) Nürnberg, E. und R. Muckenschnabel,
Dtsch. Apotheker Ztg. 122, 2093 (1982)
- 80) Holzner, G.,
Seifen-Öle-Fette-Wachse 92, 399 (1966)
- 81) Bremecker, K.-D.,
Acta Pharm. Technol. 26, 231 (1980)
- 82) Schwetlick, K. et al.:
Organikum, 13. Aufl., S. 92ff,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1974
- 83) Rösch, M.,
Fette-Seifen-Anstrichmittel 65, 223 (1963)
- 84) Bergmann, L. und Cl. Schaefer:
Lehrbuch der Experimentalphysik. 7. Aufl., Bd. I,
S. 160ff, Verlag Walter de Gruyter, Berlin, 1965
- 85) Ulrichs, H.-C.:
Physik, 1. Aufl., S. 164ff, Herder-Verlag, Freiburg,
1976
- 86) Courtney, D.L.,
Am. Cosmetics and Perfumery 87, 31 (1972)
- 87) Becher, P.,
Am. Perfumer and Cosmetics 82, 41 (1967)
- 88) Schulman, J.H., R. Matalon, M. Cohen,
Discuss. Faraday Soc. 11, 117 (1951)

- 89) Feger, M.,
Dissertation TU Braunschweig 1978
- 90) Martin, A.N., J. Swarbrick, A. Cammarata:
Physikalische Pharmazie, 2. Aufl., S. 65ff,
Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart, 1980
- 91) Schönfeld, N.:
Grenzflächenaktive Äthylenoxid-Addukte, 1. Aufl.,
S. 117 u. 155ff, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart, 1976
- 92) Asche, H.,
Acta Pharm. Technol. 24, 131 (1978)
- 93) Münzel, K. und R. Ammann,
Pharm. Acta Helv. 29, 91 (1954)
- 94) Gray, G.W. and P.A. Winsor in (62) Chap. 5, p. 110
- 95) Griffin, W.C.,
J. Soc. Cosmet. Chem. 1, 311 (1949)
- 96) Winsor, P.A.,
Trans Faraday Soc. 44, 351, 376 (1948)
- 97) Winsor, P.A.,
ibid, 46, 762 (1950)
- 98) Wolf, C.H. und R. Voigt,
Pharmazie 23, 345 (1968)
- 99) Blank, J.M.,
J. Soc. Cosmet. Chem. 11, 59 (1960)

- 100) Asche, H.,
Fette-Seifen-Anstrichmittel 81, 370 (1979)
- 101) Zimmermann, J. und E. Koch,
Acta Pharm. Technol. 26, 279 (1980)
- 102) Büchi, J. und R. Schlumpf,
Pharm. Acta Helv. 28, 320 (1953)
- 103) Florestano, H.J., M.E. Bahler and S.F. Jeffries,
J. Am. Pharm. Ass. 45, 538 (1956)
- 104) Ritschel, W.A.,
Arzneimittelforsch. 18, 142 (1968)
- 105) Boehme, H. und K. Hartke:
Europäisches Arzneibuch Bd. I u. II-Kommentar,
2. Aufl., S. 180, Wissenschaftl. Verlagsges.,
Stuttgart, 1978
- 106) Muckenschnabel, R.,
Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg (in Vorbereitung)
- 107) Schriftenreihe der Bayer. Landesapothekerkammer,
Heft 22, Die Haut, Teil B, Seite 98ff
- 108) Zimmermann, G.,
Dtsch. Apotheker-Ztg. 116, 1129 (1976)
- 109) Werder v., F. et al.,
Arzneimittelforsch. 18, 7 (1968)
- 110) Higuchi, T.,
J. Soc. Cosmet. Chem. 11, 85 (1960)

- 111) Higuchi, T.,
J. Pharm. Sci. 50, 874 (1961)
- 112) Higuchi, W.I.,
ibid 51, 802 (1962)
- 113) Higuchi, W.I.,
ibid 56, 315 (1967)
- 114) Brunner, B.,
Dissertation Nr. 4688 ETH Zürich 1971
- 115) Voigt, R. in (54) S. 687
- 116) Grundregeln der WHO für die Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung der Qualität.
Dtsch. Apotheker-Ztg. 115, 432 (1975)
- 117) Oesner, W. und R. Strohecker:
WHO-Grundregeln (GMP)-Kommentar, 1. Aufl.,
Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart, 1977
- 118) Schrank, J. und F.S. Skinner:
Arzneimittelhygiene, 1. Aufl.,
Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart, 1982
- 119) Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik A.P.V. - Richtlinie 230 672
- 120) Grimm, W. und G. Schepky:
Stabilitätsprüfung in der Pharmazie, 1. Aufl.,
S. 286ff, Editio Cantor, Aulendorf, 1980

- 121) Thoma, K.:
Arzneimittelstabilität, S. 249ff,
Werbe- und Vertriebsges. Deutscher Apotheker,
Frankfurt/M., 1978

- 122) List, P.H. und L. Hörhammer (Hrsg.):
Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 4. Ausg.,
Bd. IV, S. 1112, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York, 1973

- 123) Ringbuch Kosmetik-Informationen (Modell-Rezepturen)
der Fa. Henkel-Dehydag, Düsseldorf

- 124) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Forschungsvor-
haben Hilfsstoffe als Konservierungsmittel, AZ Nu 30/3,
Arbeitsbericht vom 25.02.1980

- 125) Patsch, R. und C. Höhne,
Zbl. f. Bakt. A211, 88 (1969)

- 126) Schürmann, C. und W. Spitzner,
Zbl. f. Bakt. 180, 234 (1962)

- 127) List, P.H. und L. Hörhammer (Hrsg.) in (122),
Bd. VIIB, S. 300

- 128) Kellner, W. und W. Kober,
Arzneimittelforsch. 4, 319 (1954)

- 129) Wallhäuser, K.H.:
Sterilisation-Desinfektion-Konservierung, 2. Aufl.,
Thieme Verlag, Stuttgart, 1978

- 130) Bieber, S.,
Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg (in Vorbereitung)

- 131) Voigt, R., S. Leuschner und M. Bornschein
Pharmazie 37, 22 (1982)
- 132) Arbeitsprogramm der C.I.A. 1967/68,
Fette-Seifen-Anstrichmittel 71, 242 (1969)
- 133) Wölfel, E.R.:
Theorie und Praxis der Röntgenstrukturanalyse,
Vieweg Verlag, Braunschweig, 1975
- 134) Foerst, W. (Hrsg.):
Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3. Aufl.,
Bd. 2/I, S. 529ff und 816ff, Urban und Schwarzenberg,
München-Berlin-Wien, 1969
- 135) Schenk, D.,
Acta Pharm. Technol. 25, 241 (1979)
- 136) Kratky, O.,
Angew. Chem. 72, 467 (1960)
- 137) Foerst, W. (Hrsg.) in (134) S. 508ff
- 138) Müller, E. (Hrsg.):
Houben-Weyl/Methoden der organ. Chemie, 4. Aufl.,
Bd. III/1, S. 609ff, Thieme Verlag, Stuttgart, 1955
- 139) Rosevear, F.B.,
J. Am. Oil Soc. 31, 628 (1954)

LEBENS LAUF

- 06.02.1951 : geboren in Bad Hönningen/Rhein.
Vater : August Pohler, Schreiner.
Mutter: Gertrud Pohler, geb. Adenauer,
Einzelhandelsvertreterin.
- 1957 - 1961 : Besuch der Volksschule in Bad Hönningen/Rh.
- 1961 - 1970 : Besuch des Staatl. Martinus-Gymnasiums in
Linz/Rhein.
- 01.06.1970 : Reifeprüfung.
- 1970 - 1972 : Apothekerpraktikant in der Engel-Apotheke,
Neuwied.
- 03.07.1972 : Pharmazeutische Vorprüfung in Koblenz.
- WS 1972/73- : Physikstudium an der Universität Bonn.
WS 1974/75
- SS 1975 - : Pharmazie-Studium an der Friedrich-Alexander-
WS 1979/80 Universität Erlangen-Nürnberg.
- 07.09.1978 : Erster Prüfungsabschnitt der Pharmazeutischen
Prüfung.
- 08.05.1980 : Zweiter Prüfungsabschnitt der Pharmazeuti-
schen Prüfung.
- 30.07.1980 : Approbation als Apotheker.
- ab : Doktorand und wiss. Mitarbeiter bei Prof. Dr.
01.06.1980 E. Nürnberg am Institut für Pharmazie und
Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-
Nürnberg, Lehrstuhl für Pharmazeutische Tech-
nologie.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30

Tel. 09131-26197